

# ANNALES

DE

# L'INSTITUT PASTEUR

---

## INFECTION TRANSPLACENTAIRE PAR L'ULTRAVIRUS TUBERCULEUX ET HÉRÉDITÉ TUBERCULEUSE

par A. CALMETTE, J. VALTIS et M. LACOMME.

De nombreux travaux publiés au cours des cinq dernières années sont venus, un peu tardivement, confirmer la découverte faite en 1910 par Fontès, à l'Institut Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), d'éléments virulents, invisibles au microscope, filtrables à travers les bougies de terre d'infusoires ou de porcelaine poreuse (1), qui existent en plus ou moins grande quantité dans les produits tuberculeux et qui ne peuvent être mis en évidence que parce qu'inoculés aux cobayes ils déterminent, chez ces animaux, soit une mort rapide sans lésions apparentes, soit une lente hypertrophie des ganglions lymphatiques.

Si l'on examine attentivement, après coloration au Ziehl, les frottis de pulpe de ces ganglions, on réussit presque toujours à y découvrir quelques bacilles de Koch, isolés ou en amas. Il est exceptionnel qu'on trouve des tubercules, mais

(1) Plusieurs expérimentateurs désignent à tort ces éléments filtrables par le terme *formes filtrantes*. Ces deux mots expriment deux erreurs. Les éléments filtrables sont invisibles ; ils n'ont donc aucune *forme* et ils ne sont pas *filtrants*, — ce qui est le propre des filtres, — mais *filtrables*.

lorsqu'il s'en est formé, ceux-ci sont peu nombreux et ils contiennent des bacilles acido-résistants caractéristiques.

Les mêmes éléments virulents et invisibles peuvent être isolés par filtration des cultures *jeunes* de bacille tuberculeux (1). Leur existence ne peut donc plus être mise en doute.

L'intérêt qu'ils présentent est surtout considérable parce que, en 1925, avec nos collaborateurs L. Nègre et A. Boquet, nous avons expérimentalement démontré qu'ils sont susceptibles de passer, pendant la gestation des femelles tuberculeuses, à travers le placenta et d'infecter ou d'intoxiquer plus ou moins gravement les fœtus (2).

Bientôt après, F. Arloing et A. Dufourt (3) faisaient la même constatation, d'abord sur un fœtus de cobaye qui avait été inoculé avec le filtrat du pus d'un ganglion trachéo-bronchique prélevé sur un enfant mort de tuberculose; puis sur un enfant de mère tuberculeuse, isolé dès sa naissance, et qui avait succombé à l'âge de six semaines, sans lésions suspectes, mais dont les ganglions, broyés, filtrés et inoculés, avaient fait apparaître, dans les ganglions lymphatiques du cobaye, des bacilles de Koch typiques colorables au Ziehl (4).

L'année suivante (novembre 1926), puis récemment (juin 1928), nous apportions nous-mêmes les résultats des recherches que, grâce à l'aide obligeante du professeur A. Couvelaire, nous avons pu entreprendre en utilisant le riche matériel que pouvait nous fournir la clinique Baudelocque et son service spécial de mères tuberculeuses (5).

\*  
\* \*

Du 1<sup>er</sup> janvier 1926 à fin mars 1928, à la clinique Baudelocque, sur 293 enfants ou fœtus issus de mères tuberculeuses, 258 sont nés vivants et apparemment viables.

(1) Voir ces *Annales*, Mémoire de J. Valtis, 38, 1924, p. 453.

(2) *C. R. Acad. des Sc.*, 181, 1925, p. 491; 186, 1928, p. 1778.

(3) *C. R. Acad. des Sc.*, 181, 1925, p. 826; *Bull. Acad. de Méd.*, 95, février-mars 1926; *Soc. de Biol.*, 95, 1926, p. 1414.

(4) Plus récemment, d'autres auteurs, et en particulier J. van Beneden (*Bruxelles Médical*, n° 47, 1927, p. 1493); Lydia Rabinowitsch-Kempner (*Deuts. med. Woch.*, n° 49, 1927); V. de Bonis (*Giornale di Fisiologia*, n° 3); J. Nasso (*La Riforma Medica*, n° 51, 1927), ont obtenu chez les animaux des résultats comparables aux nôtres.

(5) Voir A. COUVELAIRE: Le nouveau-né issu de mère tuberculeuse. *Presse Médicale*, 19 février 1927.

32 (12 p. 100) sont mort-nés ou ont succombé dès les premiers jours après leur naissance, soit parce que très prématurés, soit parce qu'ils présentaient des malformations, soit parce qu'hérédo-syphilitiques avérés, ou parce qu'obstétricalement traumatisés.

3 ont été expulsés avant le sixième mois (avortement). 27 sont morts à la clinique à la fin de la gestation ou au cours du premier mois qui a suivi leur naissance, dont :

19 d'infections diverses ;

7 de dénutrition progressive ;

1 de granulie pulmonaire.

Le déchet total a donc été de 59 enfants, soit 20 p. 100.

De ces 59 enfants, 26 ont fait l'objet de nos recherches de laboratoire (1).

\* \* \*

La technique que nous avons adoptée pour nos recherches a été la suivante :

1° Pour chaque enfant, nous avons d'abord examiné très attentivement les frottis de foie, rate, reins, et ganglions lymphatiques (surtout ceux des groupes coronaire, trachéo-bronchique et mésentérique) ;

2° Des fragments de chaque organe ont été broyés séparément, dans un mortier stérile, avec du sable stérile, et l'émulsion ainsi obtenue, une fois décantée, a été inoculée sous la peau de la face interne de la cuisse à des cobayes qui ont été mis à l'abri de tout contact avec des animaux tuberculeux ;

3° Dans plusieurs expériences que nous mentionnerons, le produit de broyage des organes a d'abord été filtré sur papier, et le liquide ainsi obtenu a été passé une première fois sur bougie Chamberland L2 ; puis le produit de cette première filtration a été mélangé avec quelques gouttes d'une culture de vingt-quatre heures de *choléra des poules* (servant de témoin de l'intégrité des bougies) et filtré de nouveau sur bougie Chamberland L2 neuve, sous une pression de — 30 centimètres de

(1) En plus de ces 26 enfants issus de mères tuberculeuses, le professeur Couvelaire a envoyé à notre laboratoire, sans nous en prévenir, les organes de deux enfants issus de mères saines. Disons tout de suite que l'examen direct des frottis des organes de ces enfants, ainsi que les inoculations aux cobayes, nous ont fourni des résultats entièrement négatifs.



mercure, en 10 minutes. Le filtrat était ensuite largement commencé en bouillon Martin et sur bouillon gélosé. Lorsqu'après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve à 37° sa stérilité pouvait être affirmée, on l'injectait par fractions de 10 cent. cubes sous la peau de cobayes qui étaient immédiatement isolés de tout contact infectant.

\*  
\* \*

Voici maintenant, brièvement résumées, celles de nos expériences qui nous ont fourni des résultats positifs :

I. — Enfant H., n° 47, poids 3.420 grammes, à terme; issu de mère tuberculeuse qui avait fait une poussée évolutive peu de temps avant la gestation et qui paraissait très améliorée lorsque celle-ci a débuté. Lors de l'accouchement l'état général était médiocre; il existait des lésions de T. pulmonaire bilatérales, surtout étendues à gauche.

L'enfant a été immédiatement séparé de sa mère et mis à un régime d'allaitement mixte. Il meurt le dix-huitième jour en état de *dénutrition progressive*. Aucune lésion apparente à l'autopsie. Pas de bacilles colorables par le Ziehl dans les frottis des divers organes.

Les ganglions lymphatiques du hile du foie et mésentériques, broyés, sont inoculés le 27 janvier 1926 sous la peau de 2 cobayes. L'un meurt le 15 mars 1926 (après six semaines), sans lésions tuberculeuses visibles, mais le ganglion voisin du lieu d'inoculation était volumineux et dur. Un examen attentif et prolongé des frottis y fait découvrir des bacilles de Koch typiques en assez grand nombre.

Les organes viscéraux sont inoculés le même jour à deux autres cobayes. L'un est mort le 16 mars 1926; l'autre le 23 mars 1926. Ils ne présentent aucune lésion tuberculeuse apparente, mais le ganglion inguinal voisin du point d'inoculation renfermait, chez le second, des bacilles assez rares, colorables au Ziehl.

Un cobaye, inoculé avec la pulpe de rate de l'enfant, est mort le 22 mars 1926, sans autre lésion qu'un léger engorgement du ganglion inguinal voisin qui contenait des bacilles.

Le produit de broyage du foie a été inoculé à 2 cobayes à la même date du 27 janvier 1926. L'un est mort le 18 mars 1926 sans qu'on puisse rien découvrir dans ses organes. L'autre est mort le 23 mars 1926 sans lésion apparente, mais on trouvait des bacilles de Koch peu nombreux dans le ganglion inguinal et dans les ganglions trachéo-bronchiques.

Deux autres cobayes, inoculés sous la peau avec la pulpe des organes du précédent, sont morts deux jours après, sans lésion et sans bacilles visibles.

II. — Carp., n° 204. Fœtus provenant d'un avortement au cinquième mois. La mère a fait, dès le début de la gestation, une poussée évolutive de tuberculose cavitaire avec laryngite tuberculeuse. Elle a succombé quatre mois après l'avortement.

L'autopsie du fœtus ne montre de lésions visibles dans aucun organe. Aucun bacille colorable au Ziehl dans les frottis de foie, rate, ganglions coronaires et mésentériques.



1° Un gros fragment de rate est trituré avec du sable stérile. Le suc décanté est inoculé à deux cobayes. L'un est mort après vingt-trois jours, sans cause apparente et sans présenter de bacilles. L'autre est mort après six semaines, sans lésion tuberculeuse, mais l'examen minutieux, après écrasement d'un petit ganglion voisin du point d'inoculation, fait découvrir quelques bacilles typiques.

La rate et les ganglions de ce cobaye sont broyés et inoculés à deux autres cobayes. L'un est mort après deux semaines. On trouve des bacilles colorables au Ziehl dans les ganglions inguinaux qui sont légèrement tuméfiés. Pas de lésion tuberculeuse. L'autre est mort après trois semaines. Les frottis de ses ganglions inguinaux écrasés montrent des bacilles très nets.

2° Les ganglions coronaires et mésentériques du même enfant sont finement triturés au mortier avec du sable stérile et inoculés sous la peau de deux cobayes.

L'un de ces animaux est mort après trente-sept jours. Il ne présente de lésions tuberculeuses dans aucun organe, mais les frottis du produit d'écrasement de ses ganglions inguinaux, légèrement augmentés de volume, montrent des bacilles de Koch typiques.

L'autre cobaye n'a succombé que six mois et trois jours après l'inoculation. Ses organes et ses ganglions paraissent indemnes. Mais l'examen minutieux du contenu des ganglions trachéo-bronchiques, qui sont un peu tuméfiés, montre des bacilles de Koch nombreux et typiques, bien colorés par le Ziehl.

3° Enfin un gros fragment du foie du même enfant, trituré, est inoculé à deux cobayes. Chez l'un de ceux-ci, mort après trente jours, on n'a pas pu trouver de bacilles. Mais chez le second, qui est mort après quarante-trois jours, il y en avait dans les ganglions inguinaux, et l'animal ne présentait aucune lésion tuberculeuse visible.

III. — B..., n° 393, enfant mort-né, pesant 3.300 grammes, extrait par césarienne d'une mère qui présentait une tuberculose rénale et qui a fait brusquement une méningite à la fin de la gestation.

A l'autopsie l'enfant ne présentait pas de lésions tuberculeuses visibles, mais dans les frottis du foie et des ganglions mésentériques on trouvait des bacilles de Koch typiques.

1° Les ganglions mésentériques sont inoculés à trois cobayes. L'un meurt le lendemain de l'inoculation. Le second est mort au douzième jour sans présenter de lésions, mais les ganglions inguinaux voisins du point d'inoculation étaient légèrement hypertrophiés et contenaient des bacilles de Koch typiques. Le troisième est mort vingt-neuf jours après l'inoculation, ne présentant aucune lésion tuberculeuse. Cependant les ganglions inguinaux, qui étaient hypertrophiés et durs, contenaient des bacilles typiques.

2° Le foie et les ganglions du hile du foie ont été inoculés à 3 cobayes par voie sous-cutanée.

L'un de ces animaux est mort sept jours après, sans rien présenter. L'autre est mort le dixième jour qui a suivi l'inoculation, avec un ganglion inguinal légèrement hypertrophié, dans les frottis duquel nous avons trouvé des bacilles de Koch assez nombreux.

L'autre est mort vingt-huit jours après l'inoculation. Pas de lésions viscérales, mais ganglions inguinaux hypertrophiés, non caséeux, contenant des bacilles de Koch isolés et rares.

3° Les filtrats des ganglions mésentériques et coronaires ont été inoculés à deux cobayes.

L'un est mort le lendemain de l'inoculation. L'autre, éprouvé à la tuberculine au 1/100 et 1/50 par voie intradermique, a réagi positivement les deuxième, cinquième et huitième mois après l'inoculation. Éprouvé à ces mêmes dilutions un an après l'inoculation, l'animal a cessé de réagir. On décida alors de le sacrifier. Il ne présentait pas de lésions tuberculeuses et nous n'avons pas pu découvrir de bacilles acido-résistants dans ses ganglions.

IV. — H..., n° 801. Enfant mort-né de sept mois, pesant 1.520 grammes, issu d'une mère tuberculeuse avec lésions ulcéro-caséuses, qui a fait aux troisième et sixième mois de la grossesse une poussée évolutive assez sérieuse. Son état au moment de l'accouchement était médiocre. L'évolution s'est accentuée après l'accouchement.

L'enfant ne présentait pas de lésions tuberculeuses visibles à l'autopsie, mais l'examen des frottis des ganglions mésentériques a fait découvrir de nombreux bacilles de Koch en amas.

1° Les ganglions mésentériques, après broyage avec du sable stérile, ont été inoculés à deux cobayes qui sont morts dès les premiers jours qui ont suivi l'inoculation, sans lésions et sans bacilles colorables au Ziehl.

2° Les ganglions du hile du foie et un fragment de cet organe, broyés et émulsionnés, ont été inoculés à 2 cobayes.

L'un est mort quinze jours après l'inoculation, présentant au niveau de l'injection trois ganglions de la grosseur d'un pépin de citron, dur, non caséux, mais contenant des bacilles.

L'autre est mort vingt-cinq jours après. Il ne présentait rien au point d'inoculation, mais sur la rate, qui était légèrement hypertrophiée, nous avons trouvé une grosse granulation et celle-ci contenait des bacilles de Koch acido-résistants longs et granuleux.

3° La pulpe du foie et les ganglions du hile du foie, broyés, ont été filtrés deux fois sur bougie Chamberland L2. Le filtrat, après vérification de sa stérilité, a été injecté à deux cobayes (10 cent. cubes à chacun).

L'un est mort le lendemain de l'inoculation.

L'autre a succombé vingt jours après. Il ne présentait à l'autopsie aucune lésion nodulaire, mais les ganglions trachéo-bronchiques, qui étaient tuméfiés, contenaient des bacilles de Koch typiques.

4° Le filtrat des ganglions mésentériques du même enfant a été inoculé à deux cobayes.

A l'autopsie de l'un, qui est mort douze jours après l'inoculation, nous n'avons rien trouvé. Par contre, chez le second, qui est mort vingt-deux jours après, les ganglions trachéo-bronchiques contenaient des bacilles tuberculeux isolés, mais typiques.

V. — N° 833, poids 2.280 grammes. Enfant à terme, issu d'une mère porteuse d'un pneumothorax institué plusieurs années avant la grossesse. Pas d'évolution apparente de la tuberculose pendant la gestation et état général très bon.

Cet enfant, aussitôt séparé de sa mère, meurt de broncho-pneumonie douze jours après sa naissance.

A l'autopsie on ne trouve aucune lésion de tuberculose macroscopiquement visible. Les cobayes inoculés avec les produits de broyage des ganglions mésentériques, du foie et des poumons, n'ont présenté aucune lésion à l'autopsie et leurs ganglions ne contenaient pas de bacilles.

Par contre, des deux cobayes inoculés avec la pulpe de la rate, l'un est



mort au quinzième jour, présentant au voisinage du point d'inoculation un petit ganglion dur, dans les frottis duquel nous avons trouvé des bacilles de Koch typiques.

L'autre est mort après six mois, dans un état de cachexie très prononcé, sans présenter d'autres lésions qu'une tuméfaction du système ganglionnaire. Dans les frottis d'un petit ganglion inguinal nous avons décelé de rares bacilles.

Les mêmes organes de l'enfant, broyés et mélangés, ont été filtrés sur bougies Chamberland L2 et le filtrat ainsi obtenu a été inoculé par voie sous-cutanée à 3 cobayes.

Deux de ces animaux sont morts dès le lendemain. Le troisième est mort vingt-huit jours après; il ne présentait aucune lésion tuberculeuse nodulaire, mais ses ganglions trachéo-bronchiques contenaient des bacilles de Koch.

VI. — H..., n° 807, poids 2.120 grammes. Enfant mort-né. La mère a fait une tuberculose aiguë à évolution rapide, reconnue au septième mois de la gestation et qui s'est aggravée au cours du huitième mois. Au début du neuvième mois on extrait l'enfant par césarienne. La mère meurt trente-six heures après l'opération.

L'enfant ne présentait à l'autopsie aucune lésion tuberculeuse, mais, dans les frottis des ganglions coronaires on trouvait, à l'examen direct, de nombreux bacilles de Koch.

1° Le produit de broyage des ganglions coronaires et mésentériques a été inoculé sous la peau de la cuisse à deux cobayes dont l'un meurt le seizième jour sans lésions et sans bacilles; l'autre, le dix-septième jour, présentait au point de l'inoculation un petit ganglion dur contenant des bacilles de Koch assez nombreux.

2° Le produit de broyage du foie a été inoculé par voie sous-cutanée à deux cobayes.

L'un de ces animaux meurt le quinzième jour et l'autre le seizième. Tous les deux présentaient, au voisinage du point d'inoculation, de gros ganglions caséux contenant des bacilles tuberculeux longs, en extrême abondance.

3° Le produit de broyage de la rate a été inoculé à deux cobayes dont l'un meurt le jour qui a suivi l'inoculation, l'autre quinze jours après; ce dernier avait de gros ganglions inguinaux contenant des bacilles.

4° Le placenta, macroscopiquement indemne, a été inoculé à deux cobayes, dont l'un est mort seize jours après. Il avait de gros ganglions inguinaux caséux contenant des bacilles. L'autre est mort le trente-huitième jour avec des lésions nodulaires sur tous les organes, contenant des bacilles.

5° La rate, le foie, les ganglions mésentériques sont finement broyés avec du sable stérile, puis filtrés une première fois sur papier et ensuite sur bougie Chamberland L2.

Le filtrat ainsi obtenu, après vérification de sa stérilité, est inoculé à la dose de 10 cent. cubes à chacun de deux cobayes qui meurent, l'un le vingt-troisième jour et l'autre le trente-deuxième, présentant pour toute lésion des ganglions trachéo-bronchiques augmentés de volume, qui contenaient des bacilles de Koch typiques.

VII. — Madeleine I..., n° 913. La mère est entrée à Baudelocque avec le diagnostic de tuberculose scléreuse. Elle a présenté, immédiatement après l'accouchement, tous les signes d'une pneumonie enale du sommet. Elle est sortie de la clinique guérie.

Son enfant, né à terme, pesant 2.450 grammes, a été séparé immédiatement à la naissance. Il est mort, à trente-trois jours, d'infection sans lésions nettes à l'autopsie.

L'examen direct des organes n'a pas révélé la présence de bacilles tuberculeux.

1° Le produit de broyage d'un gros fragment du foie a été inoculé sous la peau de deux cobayes.

L'un est mort le jour suivant; l'autre le dixième jour avec, au voisinage du point d'inoculation, un ganglion de la grosseur d'une lentille, dans les frottis duquel nous avons trouvé des bacilles assez nombreux, bien colorables au Ziehl.

Les organes et les ganglions de ce cobaye ont été inoculés à deux autres animaux, dont l'un est mort après deux jours et l'autre après vingt-neuf jours, de pseudo-tuberculose. Il présentait cependant, au niveau de l'aîne droite, un gros ganglion contenant des bacilles de Koch.

2° Le produit de broyage de la rate a été inoculé à deux cobayes. L'un est mort le lendemain; l'autre, éprouvé à la tuberculine par voie intradermique quinze jours après, n'a pas réagi, bien que porteur, au voisinage du point d'inoculation, d'un ganglion de la grosseur d'un gros pois. Ce cobaye est mort un mois après l'inoculation. Il avait de gros ganglions caséeux au niveau de l'aîne droite et des ganglions sous-lombaires; les uns et les autres contenaient des bacilles de Koch assez nombreux;

3° Le produit de broyage d'un fragment de poumon a été inoculé à deux cobayes. L'un est mort le quatorzième jour, montrant, à l'autopsie, une hypertrophie des ganglions inguinaux et sous-lombaires du côté inoculé. Les frottis de ces ganglions contenaient des bacilles de Koch assez nombreux.

L'autre est mort un mois après l'inoculation. Il présentait, au niveau du point d'inoculation, un gros ganglion caséeux contenant des bacilles longs et granuleux en grande quantité. La rate présentait quelques granulations;

4° Le filtrat sur bougie L2 des viscères a été inoculé sous la peau de deux cobayes et dans le péritoine de deux autres. L'un des animaux inoculés par voie sous-cutanée est mort au bout d'un mois sans lésion tuberculeuse, mais tous ses ganglions étaient augmentés de volume.

Dans les ganglions trachéo-bronchiques hyperhémiés, nous avons trouvé des bacilles de Koch en grande abondance.

L'autre est mort après trente-sept jours également, avec de l'hypertrophie de tout le système ganglionnaire et des bacilles de Koch dans un ganglion inguinal.

Les animaux inoculés avec le filtrat par voie péritonéale sont morts, l'un dix jours, l'autre dix-sept jours après, sans lésions visibles, mais avec des bacilles longs et granuleux dans les frottis de leurs ganglions.

VIII. — Enfant F..., n° 1246, poids 2.030 grammes, né au septième mois, ayant vécu quelques heures, et issu d'une mère qui avait présenté des accidents de tuberculose pulmonaire, pour la première fois au troisième mois de la gestation. Un pneumothorax thérapeutique amena une légère amélioration. Puis, au sixième mois, l'évolution a repris, accompagnée de fièvre persistante. L'accouchement a lieu au septième mois et la malade meurt douze jours après.

A l'autopsie de l'enfant, nous n'avons trouvé aucune lésion tuberculeuse macroscopiquement visible. Les frottis d'aucun organe ne contenaient de bacilles de Koch décelables à l'examen direct.



1° Un gros fragment du foie est inoculé après broyage sous la peau de l'aine de deux cobayes.

L'un meurt le vingt-deuxième jour, l'autre le vingt-troisième, tous deux avec des ganglions inguinaux hypertrophiés contenant des bacilles longs et granuleux en grande quantité ;

2° Un fragment de rate a été inoculé à deux cobayes dans les mêmes conditions. L'un meurt le lendemain, l'autre un mois plus tard, présentant pour toute lésion, au voisinage du point d'inoculation, un ganglion dur de la grosseur d'une lentille, contenant des bacilles tuberculeux ;

3° Le produit de broyage des ganglions mésentériques est inoculé à deux cobayes ; l'un est mort le treizième jour ; l'autre, éprouvé à la tuberculine par voie intradermique trente et un jours après l'inoculation, ne réagit pas ; il meurt le quarante-deuxième jour. A l'autopsie, aucune lésion nodulaire ; un petit ganglion inguinal examiné ne contenait pas de bacilles ; par contre, les ganglions sous-lombaires, un ganglion sous-splénique et les ganglions trachéo-bronchiques contenaient des bacilles de Koch granuleux et nettement acido-résistants.

IX. — Enfant Rey..., n° 1549, poids 2.000 grammes, à terme, mort le troisième jour après la naissance (*dénutrition progressive*). La mère était alitée depuis le troisième mois de la grossesse. Elle était atteinte de tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale et de laryngite tuberculeuse. Mauvais état général au moment de l'accouchement, qui a été suivi d'une poussée évolutive très grave.

A l'autopsie, l'enfant ne présentait aucune lésion tuberculeuse. Les frottis de ses organes ne montraient aucun bacille colorable au Ziehl.

Sur 8 cobayes inoculés avec les différents organes et leurs filtrats, 7 sont morts dans les six premiers jours qui ont suivi l'inoculation.

Un seul, inoculé avec la rate, présenta au point de l'inoculation, au trentième jour, un gros ganglion. Epreuve alors à la tuberculine, il n'a pas réagi. Le ganglion, ponctionné stérilement le quarantième jour, contenait un pus épais dans lequel on trouvait des bacilles de Koch typiques assez nombreux. Ce ganglion s'est abcédé, mais l'ulcère en résultant s'est cicatrisé complètement. L'animal mourut à la fin du cinquième mois sans présenter la moindre lésion tuberculeuse visible.

X. — Enfant C..., n° 1836, issu d'une mère atteinte de tuberculose ulcéro-fibreuse du poumon gauche reconnue au troisième mois de la gestation et qui, au moment de l'accouchement, ne présentait pas de signes d'évolution.

L'enfant, né à terme et pesant 2.000 grammes, est mort le treizième jour de *dénutrition progressive*, sans présenter à l'autopsie aucune lésion tuberculeuse macroscopiquement visible, mais l'examen histologique du foie a montré une congestion intense dissociant les travées de Kiernan. A l'examen direct des frottis des organes, nous n'avons pas décelé de bacilles. Les reins sont aussi très congestionnés.

1° Le produit de broyage des ganglions mésentériques a été inoculé à deux cobayes, sous la peau de l'aine droite.

L'un est mort deux mois après, sans présenter de lésions tuberculeuses ; pourtant, dans un petit ganglion inguinal voisin du point d'inoculation, nous avons trouvé des bacilles tuberculeux typiques en petits amas.

L'autre est mort le cinquième mois, sans lésions, et sans qu'on pût déceler de bacilles dans les ganglions :

2° La rate et le foie, après broyage, ont été inoculés à 2 cobayes. L'un est mort quinze jours après, présentant au point d'inoculation un petit ganglion dur, dans les frottis duquel nous avons trouvé des bacilles de Koch typiques.

3° Les cobayes inoculés avec le broyage du poumon n'ont rien présenté et leurs ganglions ne contenaient pas de bacilles.

XI. — J..., n° 2113. La mère était atteinte de tuberculose pulmonaire bilatérale avant la gestation. Pas d'évolution aiguë durant les six premiers mois de celle-ci. Avortement au sixième mois. Fœtus pesant 900 grammes, à l'autopsie duquel on ne trouve aucune lésion macroscopiquement visible, ni bacilles à l'examen direct des frottis des divers organes.

1° Le produit de broyage des ganglions mésentériques et du foie a été inoculé à deux cobayes, dont l'un est mort le troisième jour, l'autre après dix jours. A l'autopsie, on trouve au voisinage du point d'inoculation un petit ganglion à peine perceptible dans les frottis duquel il y avait des bacilles acido-résistants caractéristiques.

2° Un gros fragment de la rate a été inoculé, après broyage, à deux cobayes dont l'un est mort après quinze jours, présentant au voisinage du point d'inoculation un ganglion à peine tuméfié, dans les frottis duquel on trouvait des bacilles de Koch assez abondants. L'autre est sacrifié sept mois après. Aucune lésion, aucun bacille colorable dans les ganglions.

3° Les cobayes inoculés avec le produit de broyage du poumon n'ont rien présenté d'anormal.

XII. — Enfant D..., n° 510 *bis*, né à terme d'une mère atteinte de lésions de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse bilatérale ayant débuté avec la gestation. Les lésions ont évolué pendant toute celle-ci et la malade est morte six semaines après l'accouchement.

L'enfant pesait à la naissance 2.670 grammes, et a été vacciné avec le BCG. La courbe des poids était très belle au début, puis survinrent des crises convulsives et une élévation thermique à 39° quatre jours avant la mort qui s'est produite au cours d'une crise, le soixante-cinquième jour.

A l'autopsie, aucune lésion tuberculeuse macroscopiquement visible, mais dans les frottis du ganglion du hile du foie et dans ceux des ganglions mésentériques il y avait des bacilles acido-résistants typiques, et dans les coupes des poumons on trouvait des foyers de broncho-pneumonie.

1° Le produit de broyage des ganglions mésentériques et du hile du foie a été inoculé à deux cobayes dont l'un est mort après six jours, sans lésions et sans bacilles visibles. L'autre après quinze jours avec, au voisinage du point d'inoculation, des ganglions dont un de la grosseur d'une lentille. Dans les frottis de ce ganglion, ainsi que dans ceux du ganglion sous-lombaire droit, qui était tuméfié, il y avait des bacilles de Koch assez abondants.

2° Les animaux inoculés avec le produit de broyage du foie et de la rate sont morts dans les quatre premiers jours qui ont suivi l'inoculation, sans lésions et sans bacilles.

3° Les cobayes inoculés avec le filtrat des organes sont morts, l'un au bout d'un mois avec de gros ganglions trachéo-bronchiques dont les frottis contenaient d'assez nombreux bacilles, l'autre à la fin du deuxième mois. Ses ganglions trachéo-bronchiques étaient tuméfiés et on put aussi y découvrir des bacilles de Koch typiques.



XIII. — Enfant Gr..., n° 1441. La mère était atteinte de tuberculose osseuse à localisations multiples (poignet, genou, cou de pied) fistulées à l'âge de quinze ans; guérie après un séjour à Berck.

Pendant la gestation, réveil de suppuration au niveau du cou-de-pied et du genou. Pas de signes pulmonaires. Le sang examiné à trois reprises donnait un Bordet-Wassermann négatif. L'enfant, né à terme, pesant 2.060 grammes, était malformé (omphalocèle); il est mort le dixième jour.

L'examen des frottis des organes qui ne présentaient d'ailleurs aucune lésion de tuberculose n'a pas décelé de bacilles.

1° Le produit de broyage d'un fragment du foie et des ganglions mésentériques a été inoculé à deux cobayes, dont l'un est mort après le neuvième jour, sans lésions et sans bacilles. L'autre a succombé le vingt et unième jour. A l'autopsie, pas de lésion tuberculeuse des viscères, mais tout le système lymphatique, et surtout les ganglions trachéo-bronchiques, sont tuméfiés, et l'examen des frottis de ces derniers montre des bacilles de Koch typiques.

2° Le produit de broyage d'un fragment de rate a été inoculé à deux cobayes dont l'un est mort le dix-huitième jour et l'autre le trente-quatrième jour avec, pour toute lésion, une tuméfaction des ganglions trachéo-bronchiques dans les frottis desquels on trouvait des bacilles tuberculeux typiques assez nombreux.

XIV. — Enfant C..., n° 1811. La mère était atteinte de tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cinquième mois de la gestation. Au moment de l'accouchement la malade était très améliorée et présentait un bon état général. L'enfant, né à terme et pesant 2.900 grammes, est mort, avec des signes d'infection aiguë, le cinquante-sixième jour. A l'autopsie, congestion intense du poumon. L'examen de frottis des organes n'a fait découvrir aucun bacille.

Les ganglions mésentériques, ceux du hile du foie et un ganglion splénique sont inoculés après broyage à 3 cobayes.

L'un est mort trois jours après; le second onze jours. Ce dernier présentait au voisinage du point d'inoculation un abcès à staphylocoques et, au-dessus de l'abcès, un petit ganglion non caséeux, de la grosseur d'une lentille, dans les frottis duquel se trouvaient des bacilles de Koch typiques en assez grand nombre. Le troisième cobaye est mort le quatorzième jour; il présentait, pour toute lésion, une augmentation de volume assez notable des ganglions trachéo-bronchiques dans les frottis desquels on découvrait des amas de bacilles tuberculeux.

XV. — Enfant Ch..., n° 2239. La mère était atteinte de tuberculose pulmonaire probablement antérieure à la gestation, mais qui a évolué dès le début de la grossesse.

Enfant mort-né, pesant 4.400 grammes. Aucune lésion tuberculeuse macroscopiquement visible à l'autopsie, mais l'examen histologique du foie a révélé que quelques cellules hépatiques présentaient une dégénérescence graisseuse.

Le produit de broyage du foie et des ganglions mésentériques a été inoculé à deux cobayes, dont l'un est mort le treizième jour. Au voisinage du point d'inoculation on lui trouve un abcès à pus grumeleux, dans les frottis duquel il y a des bacilles de Koch en assez grand nombre.

L'autre est mort le quatorzième jour: petit ganglion au voisinage du point

d'inoculation et ganglions trachéo-bronchiques tuméfiés contenant, les uns et les autres, d'assez nombreux bacilles.

XVI. — Enfant Pier..., n° 2424. La mère souffrait de lésions de tuberculose pleuro-pulmonaire bilatérales qui ont débuté au troisième mois de la gestation. Elle a subi une phrénicectomie qui n'a apporté aucune amélioration.

Enfant né à terme, pesant 2.030 grammes. Sa courbe de poids est très mauvaise, et sur la courbe de température on observe plusieurs crochets thermiques de 38° à 39°, sans signes de localisation infectieuse. Mort le onzième jour, sans aucune lésion tuberculeuse visible à l'autopsie.

Le produit de broyage des ganglions mésentériques et du hile du foie a été inoculé à deux cobayes, dont l'un est mort le treizième jour. Au voisinage du point d'inoculation, petit ganglion à pus grumeleux dans les frottis duquel on trouve des bacilles de Koch typiques, en amas.

L'autre est mort après un mois, sans autre lésion qu'un peu de tuméfaction des ganglions trachéo-bronchiques qui contenaient, eux aussi, des bacilles tuberculeux.

Les cobayes inoculés avec le foie et la rate sont morts trois ou quatre jours après l'inoculation, sauf un cobaye inoculé avec la rate et qui a survécu pendant un mois. Son autopsie n'a montré ni lésions ni bacilles.

XVII. — Enfant Her..., n° 2361. La mère était atteinte de lésions de tuberculose pulmonaire unilatérales évolutives qui ont débuté au troisième mois de la gestation. Un pneumothorax artificiel droit a été institué, qui a été suivi d'une grosse amélioration.

L'enfant, né à terme, pesant 1.870 grammes, a survécu pendant vingt-quatre jours pendant lesquels sa courbe de poids fut très défectueuse; sa courbe de température présenta plusieurs crochets thermiques sans localisation infectieuse cliniquement décelable.

A l'autopsie, aucune lésion macroscopiquement visible. Cependant, à l'examen histologique des poumons, on trouve des zones d'hépatisation au niveau desquelles la structure est absolument méconnaissable.

Dans un frottis des ganglions coronaires l'examen microscopique montre un petit amas de bacilles de Koch typiques.

Sur 8 cobayes inoculés avec les différents organes et leurs filtrats, 7 sont morts dès le lendemain. Un seul, inoculé avec le produit de broyage du foie et des ganglions mésentériques, a survécu dix-neuf jours. L'autopsie ne fait découvrir aucune lésion tuberculeuse des viscères, mais dans les frottis d'un ganglion sous-lombaire, du côté où l'inoculation a été faite et qui était le siège d'une légère tuméfaction, il y avait des bacilles nettement colorables au Ziehl.

XVIII. — Enfant M..., n° 147. La mère était atteinte de tuberculose pulmonaire, sans doute antérieurement à la gestation; une évolution pleuro-pulmonaire se manifesta dans le dernier mois de celle-ci.

L'enfant, né à terme, pesant 2.075 grammes, est mort le sixième jour avec le syndrome de *dénutrition progressive*. A l'autopsie, aucune lésion tuberculeuse macroscopique. L'examen histologique montre une congestion très prononcée du poumon. Dans les frottis des organes nous ne découvrons pas de bacilles tuberculeux.

Les 2 cobayes inoculés avec le produit de broyage de tous les organes



mélangés sont morts dès le lendemain. Seuls 2 cobayes inoculés avec le filtrat de ces mêmes organes ont survécu.

L'un de ces animaux a été sacrifié le vingt-huitième jour. Aucune lésion viscérale, mais les ganglions trachéo-bronchiques étaient volumineux et leurs frottis montraient des bacilles de Koch typiques.

L'autre est mort le trente-cinquième jour avec des lésions très prononcées de pseudo-tuberculose. Dans le système ganglionnaire, qui était infesté de diplocoques, nous n'avons pas pu trouver de bacilles tuberculeux.

XIX. — Enfant Del..., n° 2349. La mère a présenté, depuis l'âge de trois ans jusqu'à l'âge de vingt et un ans, des foyers successifs de tuberculose osseuse à évolution sévère (un mal de Pott, une tumeur blanche du coude, une coxalgie). Elle était apparemment guérie depuis trois ans lorsque survint sa gestation. A la fin du huitième mois, sans réveil apparent des anciens foyers osseux, et sans lésions pulmonaires cliniquement décelables (l'autopsie a révélé cependant quelques granulations isolées dans les deux sommets), elle fait une tuberculose méningée dont les premiers symptômes ont apparu treize jours avant l'extraction de l'enfant qui fut faite par opération césarienne alors que la malade était dans le coma. Le placenta était volumineux, mais ne présentait macroscopiquement aucune lésion tuberculeuse.

L'enfant a vécu dix-neuf jours à l'abri de tout contact tuberculeux. Il pesait à la naissance 2.750 grammes et paraissait normalement constitué. La chute de poids initial a été brusque jusqu'au quatrième jour (2.410 grammes) et le poids ne s'est pas relevé malgré une alimentation suffisante constituée par du lait de nourrice.

Une cuti-réaction faite le septième jour est restée négative. La température (36° pendant les trois premiers jours) a été régulièrement en plateau à 37°, du quatrième au seizième jour; elle est montée à 38° le dix-huitième jour.

Cette élévation thermique des deux derniers jours a coïncidé avec l'apparition de quelques signes stéthacoustiques. A l'autopsie, l'ouverture des cavités thoracique et abdominale ne décèle rien d'anormal. La rate est volumineuse, mais, à la coupe, on n'y trouve, de même que dans le foie, aucune lésion macroscopiquement visible.

Les ganglions mésentériques et ceux du hile pulmonaire sont normaux et non caséux.

Par contre, le poumon est parsemé de fines granulations, très nombreuses, régulièrement disséminées, beaucoup plus petites qu'une tête d'épingle, de coloration blanchâtre. L'examen histologique de cet organe a montré qu'il s'agit d'une tuberculose miliaire avec lésions d'alvéolite.

Dans les frottis du poumon, de la rate, du foie, des ganglions mésentériques et trachéo-bronchiques, on découvre, à l'examen microscopique, de nombreux bacilles de Koch. Ceux-ci sont particulièrement abondants et en amas sur les frottis des poumons :

1° Le produit du broyage d'un fragment du foie et des ganglions mésentériques a été inoculé sous la peau de la cuisse à deux cobayes, dont l'un meurt le quatrième jour, l'autre le vingtième jour. Ce dernier avait un ganglion inguinal caséux, un gros ganglion sous-lombaire, la rate légèrement augmentée de volume, et de gros ganglions trachéo-bronchiques. Dans les frottis de tous ces organes les bacilles colorables au Ziehl étaient très nombreux.

2° Un fragment de rate, après broyage, a été inoculé à deux cobayes dont

l'un est mort le dix-neuvième jour, l'autre le vingtième jour après l'inoculation. Tous les deux avaient de gros ganglions inguinaux caséeux, des ganglions sous-lombaires tuméfiés, la rate augmentée de volume avec quelques rares granulations et de volumineux ganglions trachéo-bronchiques.

Dans les frottis de tous ces organes nous avons pu colorer de nombreux bacilles.

3° Le produit de broyage du poumon a été inoculé à deux cobayes dont l'un est mort le lendemain; l'autre le vingt-quatrième jour; ce dernier avait de gros ganglions inguinaux caséeux, des ganglions sous-lombaires et trachéo-bronchiques tuméfiés et une légère augmentation du volume de la rate. Tous ces organes contenaient des bacilles.

4° Le filtrat des organes a été inoculé à deux cobayes dont l'un est mort le dix-huitième jour, présentant, pour toute lésion, une tuméfaction des ganglions trachéo-bronchiques dont les frottis contenaient des bacilles tuberculeux. L'autre a été sacrifié en bon état apparent le cent quatre-vingt-quinzième jour. Son autopsie n'a montré aucune lésion et la recherche des bacilles dans les organes est restée négative.

XX. — Enfant Sur..., n° 2214. La mère, tuberculeuse pulmonaire en évolution aiguë, était agonisante au moment de l'accouchement. Elle est morte le jour même de son entrée à la clinique Baudelocque et n'a pu fournir aucun renseignement.

Son enfant, mort-né, pesait 1.600 grammes. Son autopsie n'a fait découvrir aucune lésion et l'examen microscopique de ses organes est resté négatif. Un fragment du foie ainsi que les ganglions mésentériques et ceux du hile du foie ont été inoculés à trois cobayes.

L'un de ces animaux est mort sept mois plus tard sans aucune lésion tuberculeuse, mais, dans un petit ganglion voisin du point d'inoculation, nous avons trouvé des bacilles de Koch typiques, en amas.

Les deux autres ont été sacrifiés le huitième mois. Tous les deux présentaient un excellent état général et leur autopsie ne fit découvrir aucune lésion nodulaire sur les viscères. Mais, chez l'un, au voisinage du point d'inoculation, une lésion locale musculaire contenait des bacilles de Koch typiques. Chez l'autre, seuls les ganglions trachéo-bronchiques étaient hypertrophiés, et dans leurs frottis nous avons pu déceler sur une seule préparation un amas de bacilles acido-résistants.

*En résumé, sur un total de vingt-six enfants ou fœtus issus de mères tuberculeuses, qui ont fait l'objet de nos recherches et qui n'avaient eu, après leur naissance, aucun contact avec leur mère tuberculeuse, les vingt dont l'observation est résumée ci-dessus nous ont fourni expérimentalement un résultat positif.*

Sur ces vingt enfants ou fœtus, un seul présentait à l'autopsie des lésions de granulie pulmonaire macroscopiquement visibles, et tous ses organes contenaient des bacilles de Koch extrêmement nombreux.

Sur dix-sept on ne put découvrir aucune lésion macroscopiquement visible, et pourtant, chez cinq d'entre eux, nous avons



trouvé des bacilles tuberculeux à l'examen direct, dans les frottis des ganglions mésentériques, coronaires, sous-hépatiques, et tous avaient, dans leurs viscères et dans leur système lymphatique, des éléments virulents, invisibles au microscope, qui, inoculés aux cobayes, provoquaient presque constamment, chez ces animaux, l'apparition, dans divers groupes ganglionnaires, de formes bacillaires parfaitement nettes, colorables par le Ziehl. Ces formes bacillaires étaient souvent peu nombreuses et isolées, parfois groupées en petits amas de plusieurs bacilles, qu'on ne pouvait découvrir que par l'examen prolongé et minutieux de toute l'étendue des préparations.

Pour quatre de ces enfants, les filtrats de leurs organes à travers les bougies Chamberland L2 se sont montrés virulents et ont provoqué, chez les cobayes, une tuméfaction du système lymphatique, surtout des ganglions trachéo-bronchiques. Dans les frottis de ces ganglions nous avons trouvé des bacilles acidorésistants typiques.

Les cobayes inoculés avec les émulsions *non filtrées* des organes de trois enfants (VI, VII et XIX) présentaient, bien qu'ils soient morts prématurément, des lésions caséuses au point d'inoculation et, dans ces lésions caséuses, on trouvait des bacilles normaux très abondants. Quelques-uns même avaient des petits tubercules isolés sur la rate. Si ces animaux avaient survécu plus longtemps, ces lésions auraient sans doute pris tous les caractères de l'infection tuberculeuse classique.

Nous avons déjà dit que, chez un seul de ces enfants (XIX), nous avons trouvé des tubercules pulmonaires macroscopiquement visibles. Dans un autre cas (VI) le placenta, bien qu'apparemment sain, s'est montré capable de produire une tuberculose typique chez le cobaye.

Pour ces trois enfants (VI, VII et XIX) on peut donc attribuer l'infection intra-utérine au passage à travers le placenta, soit sain, soit lésé, du bacille à la fois *sous sa forme normale* et à la fois d'*ultravirus* puisque l'inoculation du filtrat de leurs organes a été positive.

Par contre, pour les dix-sept autres, les lésions provoquées, par l'inoculation au cobaye d'émulsions *non filtrées* ou *filtrées* des organes des enfants ou fœtus, ont été superposables à celles que réalise l'inoculation de l'*ultravirus* tuberculeux; ce qui

nous autorise à admettre que, dans la plus grande partie des cas, l'infection *ante natum* est due aux éléments filtrables et invisibles du bacille de Koch qui traversent le placenta indemne.

Tous ces enfants ou fœtus étaient issus de mères présentant, pour la plupart, des lésions graves de tuberculose. Dans les *trois* cas où la mère était atteinte de méningite, nous avons trouvé une fois une tuberculose congénitale avec lésions macroscopiques chez l'enfant; et, dans les deux autres cas, l'examen direct des frottis des ganglions mésentériques et sous-hépatiques nous a montré des bacilles de Koch.

Dans *douze* de nos observations, il s'agissait de mères atteintes de tuberculose évolutive pendant la gestation. Quelques-unes de celles-ci ont même succombé dans les premières semaines après l'accouchement. Chez *deux* enfants provenant de ces dernières nous avons trouvé des bacilles à l'examen direct des frottis des ganglions mésentériques.

Dans *quatre* observations la mère n'avait présenté aucune manifestation tuberculeuse active au cours de sa grossesse.

Enfin, dans *une* observation, la mère a fait une poussée aiguë au troisième mois de sa gestation. Dans la suite de celle-ci elle demeura en bon état général. Cependant les frottis des ganglions mésentériques de son enfant contenaient des bacilles tuberculeux.

Il apparaît donc évident qu'au cours de l'infection tuberculeuse en activité le passage transplacentaire du virus tuberculeux, tantôt sous sa forme commune (*trois* fois sur nos *vingt-six* observations, soit chez *11,5 p. 100* des femmes tuberculeuses), tantôt et *beaucoup plus fréquemment* à l'état d'*ultravirus tuberculeux*, n'est pas niable. Quand ce passage transplacentaire s'effectue à l'état d'*ultravirus*, il ne détermine qu'exceptionnellement, chez l'enfant nouveau-né, l'apparition de véritables lésions tuberculeuses. Le plus souvent, même lorsque les enfants ne succombent qu'après plusieurs jours ou plusieurs semaines, avec le syndrome de *dénutrition progressive*, on ne constate, à l'autopsie, aucune lésion macroscopiquement visible. Il semble que, dans de tels cas, la mort soit imputable à des phénomènes d'intoxication plus ou moins intense et rapide. Mais on ne peut formuler, à ce sujet, qu'une hypothèse,



car il ne nous a pas été possible, jusqu'à présent, de mettre en évidence une *toxine* dans les filtrats d'organes de ces enfants ou fœtus. Toutefois, le fait qu'un grand nombre de nos cobayes inoculés avec ces filtrats succombaient dès les premiers jours ou les premières semaines, sans présenter la moindre lésion visible et sans que leur mort soit autrement explicable, nous porte à penser que cette hypothèse est fondée.

### CONCLUSIONS.

Des faits que nous venons d'exposer se dégage d'abord cette importante conclusion que, si *l'hérédité de la tuberculose consécutive au passage direct des formes normales du bacille tuberculeux à travers le placenta sain ou lésé* n'est pas niable, on doit la considérer comme relativement peu fréquente, puisqu'elle n'a pu être démontrée que trois fois sur vingt-six (c'est-à-dire 11,5 p. 100) des enfants ou fœtus issus de mères tuberculeuses qui ont fait l'objet de nos recherches.

Par contre, il est manifeste que *l'infection transplacentaire par les éléments invisibles et filtrables, découverts en 1910* par Fontès, et auxquels nous avons donné le nom d'*ultravirus tuberculeux*, est incomparablement plus fréquente. Cette infection transplacentaire paraît se réaliser d'une façon particulièrement intense du troisième au sixième mois de la gestation chez les femmes atteintes de tuberculose évolutive, surtout pulmonaire ou méningée. Elle est alors très grave et généralement mortelle pour le fœtus ou pour le jeune enfant, dès les premières semaines après sa naissance.

Or, comme, d'après ce qui a pu être observé par A. Couvelaire dans son service de mères tuberculeuses à la clinique Baudelocque, la mortinatalité et la mortalité (dans les deux premiers mois de leur existence) des nouveau-nés issus de ces mères tuberculeuses ne paraît pas excéder 20 p. 100, et que le nombre des enfants, issus de ces mères tuberculeuses, qui naissent imprégnés d'*ultravirus*, est bien plus considérable (peut-être de 80 p. 100, puisque 20 sur les 26 enfants ou fœtus étudiés par nous en étaient porteurs), on doit en conclure qu'un nombre élevé, voisin sans doute de 60 p. 100, des nouveau-nés porteurs d'*ultravirus* supportent cette infection sans dommage immé-

diat. On peut même penser, — les recherches à venir devront nous éclairer sur ce point, — qu'elle immunise partiellement quelques-uns d'entre eux en les rendant moins sensibles aux réinfections virulentes. Certains faits expérimentaux que nous avons observés sont en faveur de cette hypothèse et, en tous cas, une expérience déjà très étendue atteste que ces enfants supportent très bien, et avec des avantages évidents, la prémunition par le BCG.

La distinction que nous sommes ainsi amenés à faire entre la *transmission héréditaire du bacille de Koch sous sa forme normale acido-résistante* et *l'infection transplacentaire par l'ultravirus* ne nous autorise en aucune manière à envisager des modifications dans les règles de prophylaxie antituberculeuse actuellement basées sur la *vaccination préventive aussi précoce que possible par le BCG* d'une part, et sur la *séparation immédiate*, toutes les fois qu'elle est réalisable, de l'enfant né d'une mère phthisique. Mais elle doit nous inciter à étendre les recherches qui peuvent nous faire mieux connaître la nature et les effets de l'ultravirus, car il est possible que celui-ci, asservi et convenablement manié, devienne un jour à venir un facteur utile dans la défense contre la tuberculose.



## RECHERCHES SUR LA BACTÉRIOLOGIE ET LA SÉROTHÉRAPIE DES APPENDICITES AIGÜES,

par M. WEINBERG, A.-R. PRÉVOT, J. DAVESNE et CLAUDIE RENARD

*(Travail du Laboratoire de M. Weinberg.)*

Les recherches que nous résumons dans ce Mémoire sont la suite logique des travaux poursuivis pendant la guerre par notre laboratoire sur la flore microbienne et la sérothérapie des traumatoses ou complications infectieuses des plaies.

En effet, de toutes les maladies infectieuses polymicrobiennes de l'homme, c'est l'appendicite qui se rapproche le plus des traumatoses, sinon toujours par la constitution, du moins presque toujours par l'origine de sa flore microbienne.

Il est établi que les microbes qui infectent les plaies proviennent de la terre souillée par le fumier ou par les déjections humaines. Les microbes de l'appendicite viennent presque tous du canal intestinal, à part quelques cas où l'appendicite n'est qu'une manifestation locale d'une maladie générale et où les germes pathogènes arrivent jusqu'à l'appendice par voie sanguine ou lymphatique.

D'autre part, les recherches sur la sérothérapie antigangréneuse ont montré qu'il est possible de lutter efficacement contre une infection polymicrobienne, même lorsque sa flore renferme plusieurs espèces anaérobies.

Ces succès nous ont encouragés à rechercher s'il était également possible de traiter les infections aiguës de l'appendice par un sérum approprié.

Pour cela, il fallait d'abord vérifier les résultats des nombreuses études bactériologiques faites avant nous sur la flore microbienne de l'appendicite.

Ce travail préliminaire était d'autant plus nécessaire que les données apportées par nos prédécesseurs étaient souvent contradictoires. Elles différaient suivant l'époque où les recherches

avaient été effectuées. La première époque comprend les recherches faites de 1889 jusqu'à 1898, date de la publication du mémoire de Veillon et Zuber. Avant ces deux auteurs, on ne connaissait guère comme germes pathogènes de l'appendicite que des microbes aérobies. On trouve bien quelques indications sur la présence de microbes anaérobies, mais les résultats indiqués sont certainement dus à une technique insuffisante. Avec Veillon et Zuber commence une seconde époque où l'on ne voit presque dans la flore microbienne de l'appendicite gangreneuse que des microbes anaérobies. Quelques auteurs sont allés jusqu'à dénier toute importance à la présence de microbes aérobies dans la pathogénie ou l'évolution de l'appendicite. Nous sommes aussi surpris que Lanz et Tavel (1) aient trouvé sur 104 cas d'appendicite aiguë 49 fois le *V. septique* (*B. de l'œdème malin*). Ces résultats sont sujets à critique, même si les auteurs ont compris sous ce nom, non seulement le *V. septique*, mais encore le *B. Sporogenes* (confusion souvent commise avant la guerre).

Enfin, dans la troisième période, la plus récente, nous classons les travaux qui indiquent que la flore microbienne de l'appendicite est mixte, aéro-anaérobie. Cependant, encore tout récemment, on a cité des statistiques bactériologiques établies par des savants connus, où l'on trouve presque uniquement une flore aérobie.

Nous avons réuni dans un grand tableau toutes les données bactériologiques publiées avant nous, mais, réflexion faite, nous renonçons à le publier, vu les grandes difficultés que présente son impression et surtout parce qu'il est impossible d'en tirer des conclusions, étant donné que les recherches pratiquées par les auteurs qui nous ont précédés ont été faites avec des techniques tout à fait différentes et souvent insuffisantes.

Un fait, cependant, découle de l'examen de ce tableau : presque tous les bactériologistes, à part quelques-uns de la deuxième époque, sont d'accord sur la grande fréquence du *B. coli*, et, d'autre part, on peut trouver dans la flore de l'appendicite tous les microbes anaérobies et tous les microbes aérobies des matières fécales.

(1) LANZ et TAVEL, Bactériologie de l'appendicite. *Revue de Chirurgie*, 1904.

\*  
\* \*

Les recherches sur la flore microbienne de l'appendicite entreprises par notre laboratoire remontent déjà à neuf ans. Commencées par l'un de nous (Weinberg) en collaboration avec M. Nasta, continuées par Miss Duthie (1), elles ont été reprises et poursuivies par nous jusqu'à ce jour.

Les appendices que nous avons étudiés nous ont été envoyés par des chirurgiens de Paris, soit des hôpitaux, soit d'un certain nombre de maisons de santé privées. Ils nous ont été adressés immédiatement après l'opération, et l'ensemencement bactériologique a été fait le jour même dans la plupart des cas. Nous nous sommes attachés surtout à l'étude des formes gangreneuses et suraiguës de l'appendicite. C'est en effet au cours de l'appendicite gangreneuse ou suraiguë qu'on observe le plus souvent une issue fatale, malgré une technique chirurgicale irréprochable, comme le montrent les statistiques publiées qui portent sur un nombre considérable de cas. Ainsi, nous référant à Beckmann, Smith et Everingham (2), 14.154 cas d'appendicite opérés dans 15 centres chirurgicaux américains différents ont occasionné 1.242 morts, soit une mortalité de 8,7 p. 100. Suivant le centre opératoire, ce pourcentage a varié de 2 à 14,6 p. 100; selon la date de l'intervention, il est passé de 0,9 p. 100 pour ceux opérés le premier jour à 12 et 13 p. 100 pour les opérés du cinquième au septième jour. En France, Weiss (de Nancy) a signalé 7 cas mortels pour 10 appendicites gangreneuses; le même nombre d'issues fatales a été noté par Vielle (de Bordeaux) dans une autre statistique comptant 12 cas (3).

Nos recherches ont porté sur 160 cas d'appendicite gangreneuse ou suraiguë. Les chirurgiens ont pu nous communiquer des renseignements sur le temps écoulé entre le début de la crise et le moment de l'intervention chirurgicale dans 94 cas, qui comprennent tous les cas d'appendicite gangreneuse (58), auxquels s'ajoutent 36 cas d'appendicite suraiguë.

(1) MISS DUTHIE. *C. R. Soc. de Biologie*, 91, 1924, p. 327.

(2) BECKMANN, SMITH et EVERINGHAM, Acute appendicitis. An analysis of 500 cases. *The Amer. Journ. of the medical Science*, 154, 1917, p. 490-500.

(3) In thèse de Rakovalz, Nancy, 1923.



Sur 94 cas, 7 ont été opérés dans les douze heures qui ont suivi la crise.

Entre la douzième et la vingt-quatrième heure . . . . .	37
Entre la vingt-quatrième et la trente-sixième heure . . . . .	16
Entre la trente-sixième et la quarante-huitième heure . . . . .	13
De deux à cinq jours après le début des accidents . . . . .	21

Si, dans la plupart des cas, les lésions gangreneuses sont d'autant plus marquées que le début de la crise est plus lointain, on peut affirmer qu'il n'y a pas de rapport absolu entre l'intervalle de temps qui s'est écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et l'intervention chirurgicale, et la gravité, l'étendue et la putridité des lésions gangreneuses.

Nous ne nous étendrons pas longuement sur la description anatomo-pathologique des lésions observées dans les appendicites gangreneuses. Quelquefois, ces lésions sont discrètes et se présentent sous forme de taches ou de plaques noirâtres, de couleur gris sale. Elles dégagent une odeur fétide et se trouvent situées en un point quelconque de l'organe, mais le plus souvent au niveau du tiers moyen (1). Dans d'autres cas, les lésions sont plus étendues, mais apparaissent toujours sous forme de plaques séparées les unes des autres par des intervalles de muqueuse apparemment saine ou simplement congestionnée. Enfin, nous avons vu quelques appendices gangreneux dans toute leur étendue. Dans ce dernier cas, la paroi était tantôt épaissie, tantôt, au contraire, amincie et complètement aplatie. Notons tout de suite que dans les deux cas d'appendicite gangreneuse où nous avons constaté cet aplatissement l'examen bactériologique ultérieur a montré que la destruction d'une partie de la paroi appendiculaire était l'œuvre du *B. histolytique*. Dans 20 cas, des lésions appendiculaires étaient accompagnées, soit de lésions péri-appendiculaires plus ou moins étendues (fausses membranes, pus), soit de péritonite plus ou moins généralisée, s'étendant assez loin de l'organe atteint. Dans 12 cas, il y avait perforation.

(1) Il arrive quelquefois que l'appendice gangreneux dégage une odeur non pas fétide, mais aromatique, presque agréable. Une fois même, nous avons constaté qu'une partie du même appendice dégageait une odeur fétide et une autre partie une odeur aromatique. Ce fait s'explique : l'odeur de certains produits du métabolisme microbien, comme l'indol, ne devient réellement désagréable que lorsqu'ils se forment en grande abondance.

En général, des lésions gangreneuses très étendues coïncident avec la présence de matières fécales ou de calculs stercoraux dans la cavité appendiculaire. Ainsi, sur 58 cas d'appendicite gangreneuse, nous avons trouvé 17 fois des calculs, dont l'un atteignait jusqu'à 2 centimètres de long, et 7 fois des matières fécales, toujours mélangées à du pus. Dans d'autres cas, l'appendice était plus ou moins rempli de pus franc, parfois hémorragique, et dégageant toujours une odeur nettement fétide.

Les appendicites aiguës que nous avons examinées se groupent de la façon suivante : sur 100 appendicites aiguës, il y en avait 67 sans péri-appendicite (7 hémorragiques et 4 hémorragiques ulcéreuses) et 33 avec lésions péri-appendiculaires : fausses membranes, abcès péri-appendiculaires, ou même (4 cas) péritonite plus ou moins étendue.

## I. — Technique.

Bien que la technique que nous avons employée soit classique, nous croyons utile d'en rappeler brièvement les détails.

**PRÉLÈVEMENT :** Tous les appendices que nous avons étudiés ont été recueillis par les chirurgiens eux-mêmes, aussitôt après l'ablation, dans un large tube stérile, et envoyés au laboratoire où ils furent étudiés sans délai. Du tube stérile, on fait passer l'appendice directement dans une boîte de Pétri stérile, où il est examiné extérieurement; on note la présence de fausses membranes, de pus péri-appendiculaire, d'étranglements, de coupures, de malformations et de diverses modifications pathologiques. Avec des ciseaux fins, stériles, on ouvre l'appendice dans toute sa longueur, on l'étale à plat sur le fond de la boîte, et on étudie son contenu : matières fécales, calculs stercoraux, pus, sérosité hémorragique; on examine l'état de la muqueuse, les lésions diverses, les perforations, l'aspect gangreneux. Avec une pipette stérile, on prélève les liquides pathologiques au niveau des diverses lésions en ayant bien soin d'éviter les matières fécales et les calculs stercoraux, de façon à éliminer leur flore et à faire exclusivement l'étude bactériologique des lésions spécifiques de l'appendicite aiguë.

Les produits pathologiques ainsi prélevés servent aux divers examens pratiqués systématiquement dans l'ordre suivant :

**EXAMEN A L'ULTRAMICROSCOPE :** Une goutte de sérosité est examinée au fond noir pour rechercher la présence éventuelle de spirochètes ou de spirilles, de microbes mobiles, de sang, de leucocytes. On note l'aspect de ces derniers et leur abondance relative.

**FROTTIS :** L'examen des frottis colorés par la méthode de Gram donne déjà un aperçu sur la composition de la flore microbienne et la répartition des différentes espèces. Comme pour la gangrène gazeuse, on peut affirmer d'emblée qu'on est en présence d'un cas très grave d'appendicite, lorsque, à l'examen microscopique d'un frottis de pus, on trouve une prédominance très marquée de bacilles gardant la coloration de Gram, et coïncidant, soit avec des altérations profondes des leucocytes, soit avec l'absence de leucocytes. La coloration des frottis par la méthode de Giemsa permet de se rendre compte de l'état des éléments cellulaires. Enfin, lorsque l'ultramicroscope a révélé des spirilles ou des spirochètes, il est bon de vérifier cette première constatation par des frottis imprégnés à l'azotate d'argent.

**ENSEMENCEMENT :** Avant même de faire les frottis, on prélève quelques gouttes de pus qu'on recueille dans un tube de bouillon qui servira ensuite aux divers ensemencements. L'examen des frottis ayant montré si la flore est riche ou pauvre, on sait par eux s'il faut le diluer beaucoup ou peu. Quand le pus est très pauvre en germes, on l'ensemence sans dilution préalable,

a) Quatre ou cinq géloses inclinées sont ensemencées en série, et une autre par le procédé de Gorini-Choukevitch (ensemencement dans l'eau de condensation ou dans la partie inférieure de la gélose inclinée). L'examen de cette dernière permet de se rendre compte, dès le lendemain, si la flore de l'appendicite comprend des microbes aérobies grimpants : *B. proteus*, *B. reptans*, etc. Il est utile d'ensemencer aussi quelques tubes de gélose inclinée dont la surface a été préalablement imprégnée de quelques gouttes de sérum de cheval pour faciliter le développement des microbes sérophiles.



b) On ensemence ensuite une première série de 12 géloses profondes selon la méthode habituelle (dilutions progressives); puis une dernière série de 12 géloses profondes très chaudes (80°-90°) en vue de ne recueillir que des microbes thermorésistants.

Nous avons souvent intercalé, dans les géloses profondes, des géloses au sérum pour les microbes sérophiles.

Il ne faut pas abandonner les géloses profondes qui paraissent vierges de toute colonie deux à trois jours après l'ensemencement. Certains microbes, tels les streptocoques anaérobies, le *B. ramosus*, etc..., n'apparaissent quelquefois sous forme de colonies punctiformes à peine perceptibles qu'au bout de trois à huit jours. De plus, il ne faut jamais conclure d'emblée à une culture anaérobie quand la zone aérée (superficielle) de la gélose profonde reste stérile, alors que la zone profonde montre de nombreuses colonies. Il arrive en effet que les microbes anaérobies facultatifs, isolés fraîchement de l'intestin et en particulier de l'appendice, ne poussent pas au début en présence d'oxygène, et ne s'habituent à l'air que lentement, après plusieurs passages en bouillon ou en gélose profonde. Nous avons observé maintes fois ce fait, non seulement pour les streptocoques et les entérocoques, mais encore pour un microbe franchement aérobie : *B. reptans*, comme nous l'avons représenté dans la figure 1.

c) Des bouillons glucosés, purs ou additionnés de blanc d'œuf ou de viande, régénérés par l'ébullition de vingt à trente minutes, sont ensemencés largement et chauffés ensuite à 100° au bain-marie pendant des temps variables : quinze secondes, trente secondes, une, deux, trois et cinq minutes afin de tuer les microbes non sporulés et d'obtenir en culture pure des germes sporulés. Bien souvent, les tubes chauffés peu de temps (quinze, trente secondes) contiennent, après un séjour plus ou moins prolongé à l'étuve à 37°, une ou plusieurs espèces sporulées, alors que les tubes ayant été chauffés plus longtemps restent stériles. Ce phénomène est observé même lorsqu'il s'agit d'une espèce microbienne à spores généralement très résistantes. Il doit s'expliquer ainsi : pour une même espèce microbienne, il existe des spores fragiles à côté des spores très résistantes à la chaleur. La répartition de ces spores dans le pus

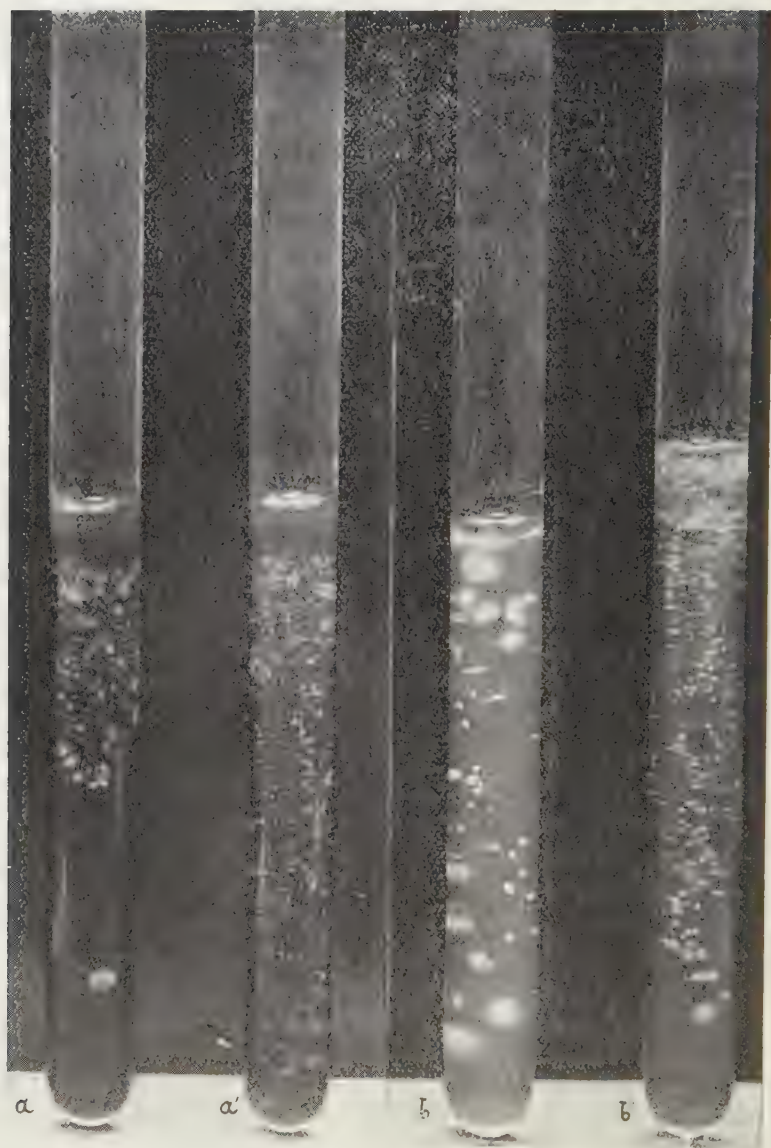


FIG. 4. — *Bacillus repton* : colonies en gélose profonde; *a* et *a'*, premières générations anaérobies; *b* et *b'*, générations aéro-anaérobies : les colonies ont envahi la zone aérée de la gélose.

ou l'exsudat à examiner est tout à fait irrégulière. Il peut donc arriver que les tubes chauffés peu de temps aient étéensemencés avec des spores très résistantes et que des tubes longuement chauffés aient reçu des spores fragiles.

Pendant les jours suivants, on repique les colonies, par les méthodes habituelles, afin d'obtenir des cultures pures de chaque espèce en vue de sa détermination. Nous nous sommes astreints à repiquer des colonies jusqu'à ce que, dans chaque cas, nous ayons retrouvé tous les microbes notés sur les frottis.

On se trouve souvent en présence de difficultés dont la plus fréquente est l'envahissement des géloses profondes par le colibacille, qui étouffe les autres bactéries et empêche leur développement. Contre cet inconvénient, on peut lutter en diluant convenablement les pus trop riches en microbes, et en ensemençant ce pus dans des géloses très chaudes qui raréfient le colibacille très sensible à la chaleur.

Quand les géloses inclinées ont été envahies par les microbes grimpants (*B. proteus*), ce qui a rendu impossible l'isolement des autres aérobies, on retrouve ceux-ci dans les géloses profondes, où ils poussent très bien, et où le *B. proteus* reste bien isolé en colonies non envahissantes.

Un autre inconvénient est la lenteur de la croissance de certaines espèces (cocci anaérobies, *B. ramosus*, bacilles aérobies Gram-négatifs). Il faut alors essayer l'addition de sérum, d'extrait globulaire, d'extrait alcoolique de foie ou de filtrat de matière fécale, qui nous ont donné plusieurs fois de bons résultats.

**POUVOIR PATHOGÈNE DES ESPÈCES ISOLÉES :** Chaque fois que nous avons pu le faire, nous avons inoculé un cobaye avec 0,4 à 1 cent. cube de pus appendiculaire dilué dans 1 cent. cube d'eau physiologique ou de bouillon. Nous avons pu ainsi nous rendre compte de la virulence de la sérosité et de la nature des agents de cette virulence.

A ce sujet, nos essais ne confirment pas les résultats de Michel, de Lavergne et Abel (1) : ces auteurs, dans 17 cas, n'ont jamais vu la mort suivre l'inoculation du cobaye et même,

(1) XVIII<sup>e</sup> Congrès de Médecine, Nancy, juillet 1925 et *Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, 17, 1927, p. 1-16.



dans 8 cas, les lésions locales furent insignifiantes. Au contraire, sur 35 cas, nous avons vu dix-neuf fois les cobayes mourir de vingt-quatre heures à soixante-douze heures, avec des lésions de gangrène, le plus souvent gazeuse et putride. Sur les 16 cas restants, onze fois les lésions étaient très graves et très étendues et ont exigé plusieurs semaines pour guérir. Ainsi l'inoculation du pus de l'appendicite aiguë entraîne le plus souvent des lésions mortelles du cobaye.

Il faut cependant ajouter que l'inoculation au cobaye n'est pas toujours possible, le contenu de l'appendice étant parfois minime. Dans ce cas, nous avions l'habitude, au début de nos recherches, d'injecter dans la cavité appendiculaire une petite quantité d'eau physiologique ou de bouillon stérile, mais ce procédé fut abandonné, car il arrivait que les matières fécales, présentes dans l'appendice, venaient se mêler au pus. Ainsi avons-nous été amenés à ouvrir l'appendice dans toute sa longueur, pour mieux nous rendre compte de la topographie des lésions et faciliter le prélèvement de pus ou de sérosité, au point même de leur formation, en évitant les matières fécales.

Nous avons toujours étudié le pouvoir pathogène des espèces isolées au moins sur le cobaye, et, si besoin était, sur le lapin et la souris. De plus, nous avons toujours recherché dans les cultures l'existence de toxine et d'hémolysine, soit *in vivo*, soit *in vitro*. Enfin, nous avons préparé, contre la plupart des espèces, des sérums agglutinants sur lapin, en vue de leur détermination et de la recherche des groupes sérologiques. Contre les espèces pathogènes, nous avons préparé des sérums anti-infectieux et antitoxiques, aussi bien dans un but thérapeutique que dans un but systématique.

Nous avons égalementensemencé de petits morceaux d'appendice que nous avons placés aseptiquement dans les milieux de culture liquides. L'étude de la flore microbienne obtenue dans ces conditions ne nous a pas fourni de renseignements particuliers. Cependant, dans certains cas, nous avons pu isoler quelques espèces qui avaient échappé à l'examen par la technique ordinaire.

Un certain nombre d'appendices ont été conservés pendant longtemps (quelques jours à quelques mois) dans une boîte de Pétri stérile placée à la glacière, pour examiner le résultat de la

concurrence vitale des différentes espèces de la flore microbienne. Fait curieux, le *B. fallax* paraît résister dans ces conditions. Miss Duthie a en effet isolé deux fois cet anaérobie dans des appendices ayant séjourné longtemps à la glacière, alors qu'il avait échappé à l'examen de la sérosité fraîchement recueillie.

Il est bon de vérifier les espèces qui ont poussé dans les tubes de bouillon glucosé ou de bouillon-viande ensemencés avec le pus non dilué, comme il est utile de vérifier les tubes de gélose inclinée dont l'eau de condensation a été ensemencée avec le même produit. En effet, il peut arriver que des anaérobies, favorisés par les microbes aérobies poussant dans l'eau de condensation, passent le long de la paroi du tube où ils sont protégés de l'air extérieur par la couche de gélose. Dans ces conditions, on constate une nappe microbienne fine, alors que la surface de la gélose inclinée reste stérile. Lorsque le microbe anaérobie est gazogène, la gélose peut être décollée de la paroi du tube sur une certaine étendue, par la tension des gaz accumulés, comme le montre la figure 2.

Pour terminer, disons que l'isolement des microbes de l'appendicite est surtout une question de patience. Il ne faut pas se lasser d'examiner le plus grand nombre de colonies, même macroscopiquement identiques, car nombreuses sont les espèces qui forment des colonies morphologiquement semblables. Pour l'isolement des anaérobies, la méthode des cultures en surface est d'un grand secours, et à ce point de vue les appareils de Boez rendent de grands services.

Enfin, pour gagner du temps, il est bon d'ensemencer d'emblée une série de boîtes de Pétri préparées avec différents milieux électifs : gélose sang, gélose lactosée tournesolée, gélose à l'extrait de foie, etc...

QUELQUES FAITS OBSERVÉS A L'EXAMEN DES FROTTIS DE PUS APPENDICULAIRE ET DES COUPES HISTOLOGIQUES : Nous avons quelquefois constaté, sur les frottis colorés par la méthode de Gram, de très gros amas microbiens. Nous pensons qu'il s'agit dans ces cas d'un phénomène d'agglutination spontanée intra-appendiculaire, qui est dû au passage d'une petite quantité de sang dans l'appendice pendant l'intervention chirurgicale. Cette agglutina-

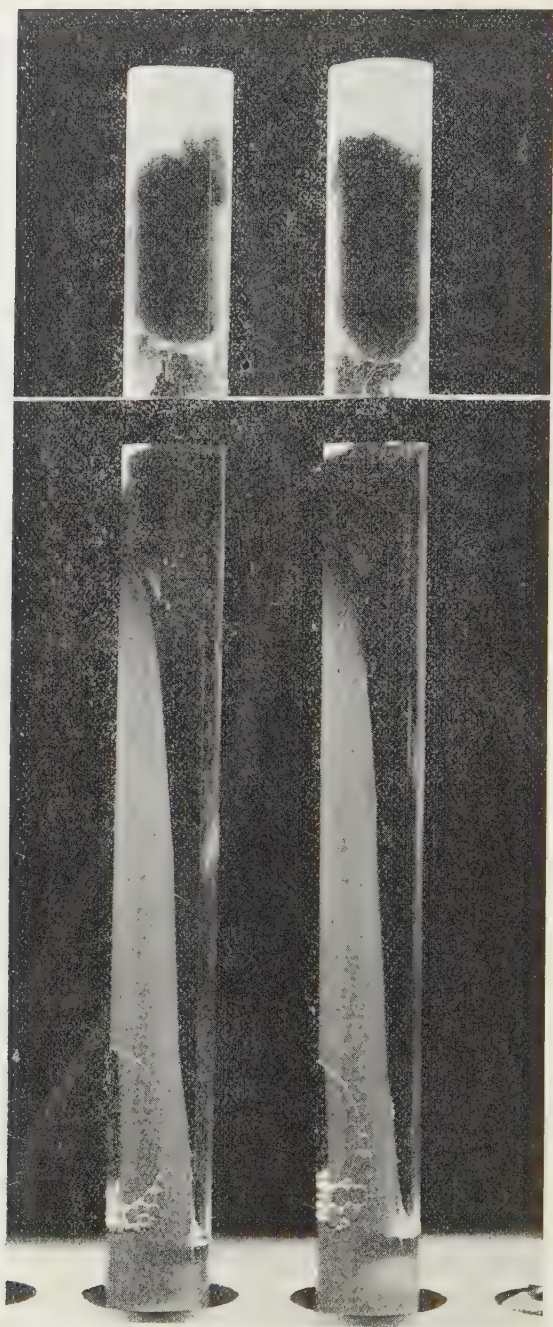


FIG. 2. — *B. perfringens* : culture en symbiose dans les géloses inclinées; le microbe a poussé à la surface postérieure du milieu, entre la gélose et la paroi du tube. Le gaz a décollé la gélose.



tion se produirait rapidement après la résection de l'appendice.

Signalons un autre fait que l'un de nous (Weinberg) a constaté avec van Gehuchten, il y a quelques années, à l'examen histo-bactériologique des appendicites graves. Ils ont trouvé, dans le calice des cellules cylindriques de la muqueuse appendiculaire restées intactes, des bacilles parfois nombreux gardant la coloration de Gram, dont quelques uns, en voie de digestion, avaient déjà perdu cette propriété.

On peut se demander s'il existe au niveau de la muqueuse appendiculaire et, en général, au niveau de l'épithélium qui recouvre la muqueuse intestinale, un phénomène de défense qui se manifeste dans le calice même des cellules épithéliales, sous l'influence des ferments sécrétés par la cellule ou sous l'action combinée des ferments de la muqueuse intestinale et des diastases déversés dans l'intestin par les différents organes qui prennent part à la digestion.

Malheureusement, il nous a été impossible de poursuivre des recherches dans cette direction. Il serait cependant très intéressant de vérifier si le phénomène que Weinberg et van Gehuchten avaient observé est physiologique, et peut s'accroître dans l'inflammation de l'appendice ou de l'intestin en général.

## II. — Résultats de l'examen bactériologique.

Nous donnons, dans ce chapitre, les résultats généraux de notre étude bactériologique (1). Après avoir groupé dans différents tableaux les diverses associations microbiennes trouvées, nous préciserons l'importance respective des espèces isolées. Nous rechercherons ensuite s'il y a une flore spéciale pour la forme gangreneuse. Nous terminerons par l'étude de quelques espèces nouvelles et de quelques souches nouvelles d'espèces déjà connues.

Les tableaux qui suivent donnent des indications exactes sur la fréquence des différentes espèces microbiennes dans les

(1) Le premier résumé de l'ensemble de nos recherches bactériologiques sur l'appendicite aiguë a été communiqué à la *Société de Biologie* le 10 mars 1928 (98, p. 749).

associations que nous avons trouvées au cours de l'étude de 160 cas. Dans ces tableaux, nous n'avons pas séparé les appendicites gangreneuses des appendicites aiguës.

Mentionnons auparavant que, contrairement aux auteurs qui ont étudié cette question avant nous, nous n'avons rencontré qu'un seul cas où l'examen bactériologique n'a révélé la présence d'aucun microbe dans le pus appendiculaire ; nous avons fait de nombreux frottis sans découvrir aucun germe libre et nous avonsensemencé de nombreux tubes de milieu en aérobiose ou en anaérobiose, sans aucun résultat.

#### APPENDICITES A 1 MICROBE (19 CAS).

<i>B. coli</i> . . . . .	13 cas.
Streptocoque aérobie . . . . .	2 —
Entérocoque . . . . .	1 —
Staphylocoque . . . . .	2 —
<i>B. lactis aerogenes</i> . . . . .	1 —

#### APPENDICITES A 2 MICROBES (49 CAS).

<i>B. coli</i> + Entérocoque . . . . .	9 cas.
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> . . . . .	8 —
<i>B. coli</i> + Streptocoque aérobie . . . . .	6 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobies</i> ne gardant pas la coloration de Gram. . . . .	4 —
<i>B. coli</i> + <i>B. proteus</i> . . . . .	3 —
<i>B. coli</i> + Streptocoque anaérobie . . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + <i>B. ramosus</i> . . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + <i>B. fallax</i> . . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + <i>B. mesentericus</i> . . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + Staphylocoque . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. reptans</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Coccus anaérobie . . . . .	1 —
Entérocoque + <i>B. perfringens</i> . . . . .	2 —
Entérocoque + Coccus anaérobie . . . . .	1 —
Entérocoque + <i>B. proteus</i> . . . . .	1 —
Streptocoque anaérobie + Streptocoque aérobie . . . . .	1 —
Streptocoque aérobie + <i>B. lactis aerogenes</i> . . . . .	1 —
<i>B. proteus</i> + <i>B. lactis aerogenes</i> . . . . .	1 —
<i>B. proteus</i> et <i>B. perfringens</i> . . . . .	1 —

#### APPENDICITES A 3 MICROBES (47 CAS).

<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + Entérocoque . . . . .	8 cas.
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. anaérobie</i> ne gardant pas la coloration de Gram. . . . .	3 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + Staphylocoque . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + Streptocoque aérobie . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>Proteus</i> . . . . .	1 —

<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + Coccus anaérobie . . . . .	1 cas.
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. ramosus</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. reptans</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>Aerofœtidus</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + Staphylocoque . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + <i>B. mesentericus</i> . . . .	4 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + <i>B. proteus</i> . . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + <i>B. anaérobie</i> Gram +.	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + <i>B. subtilis</i> . . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + Coccus anaérobie. . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + Streptobacille anaérobie Gram positif . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + 2 <i>B. anaérobies</i> Gram négatifs . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Entérocoque + <i>B. ramosus</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Entérocoque + <i>B. fallax</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Entérocoque + Streptocoque aérobie. . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Staphylocoque + Diplocoque aérobie ne gardant pas la coloration de Gram . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Staphylocoque + <i>V. septique</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Staphylocoque + Tétragène. . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. ramosus</i> + Ovoïdes. . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Streptocoque anaérobie + <i>Bif fermentans</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + Coccus anaérobie + Streptobacille anaérobie Gram +.	1 —
<i>B. coli</i> + <i>Proteus</i> + <i>Bif fermentans</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>Fœcalis</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram positif. . . . .	1 —
<i>B. ramosus</i> + <i>Lactis aerogenes</i> + Coccus anaérobie . . . . .	1 —
<i>B. ramosus</i> + <i>Lactis aerogenes</i> + <i>B. anaérobie</i> ne gardant pas la coloration de Gram . . . . .	1 —
<i>B. perfringens</i> + <i>B. proteus</i> + <i>B. anaérobie</i> indéterminé . . .	1 —
<i>B. histolytique</i> + Entérocoque + <i>B. pyocyanique</i> . . . . .	1 —

APPENDICITES A 4 MICROBES (23 CAS).

<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + Entérocoque + <i>B. anaérobie</i> ne gardant pas la coloration de Gram . . . . .	2 cas.
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + Entérocoque + <i>B. ramosus</i> . . . . .	2 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + Entérocoque + Streptobacille anaérobie Gram —. . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif. . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + Staphylocoque. . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + <i>B. anaérobie</i> Gram positif. . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + <i>B. proteus</i> . . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + 2 bacilles anaérobies Gram positif. .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. reptans</i> + <i>B. bif fermentans</i> . . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. mesentericus</i> + Coccus anaérobie. .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. perfringens</i> + <i>B. subtilis</i> + <i>B. lactis aerogenes</i> . . .	1 —
<i>B. coli</i> + <i>B. anaérobie</i> Gram négatif + Entérocoque + <i>B. ramosus</i> . . . . .	1 —



B. coli + B. anaérobie Gram négatif + Entérocoque + Staphylocoque . . . . .	1 cas.
B. coli + B. anaérobie Gram négatif + Entérocoque + <i>B. proteus</i> . . . . .	1 —
B. coli + B. anaérobie Gram négatif + Coccus anaérobie + Coccus anaérobie . . . . .	2 —
B. coli + 2 B. anaérobies Gram négatif + B. anaérobie Gram négatif . . . . .	1 —
B. coli + Entérocoque + Coccus anaérobie + <i>B. bifidus</i> . . .	1 —
B. coli + <i>B. faecalis</i> + <i>B. ramosus</i> + Coccus anaérobie . . .	1 —
<i>B. proteus</i> + 2 Cocci anaérobies + Streptocoque anaérobie ne gardant pas la coloration de Gram . . . . .	1 —
Entérocoque + <i>B. ramosus</i> + <i>B. reptans</i> + <i>B. bifementans</i> . .	1 —

## APPENDICITES A 5 MICROBES (16 CAS).

B. coli + Entérocoque + <i>B. perfringens</i> + B. anaérobie Gram négatif + <i>B. ramosus</i> . . . . .	1 cas.
B. coli + Entérocoque + <i>B. perfringens</i> + B. anaérobie Gram positif + Pseudo-ordematiens . . . . .	1 —
B. coli + Entérocoque + B. anaérobie Gram négatif (2) + <i>B. ramosus</i> . . . . .	1 —
B. coli + Entérocoque + B. anaérobie Gram négatif (2) + B. anaérobie. Gram positif . . . . .	1 —
B. coli + Entérocoque + B. anaérobie Gram négatif (2) + Staphylocoque + B. de Morgan . . . . .	1 —
B. coli + Entérocoque + B. anaérobie Gram négatif (2) + Coccus anaérobie + <i>B. fallax</i> . . . . .	1 —
B. coli + Entérocoque + B. anaérobie Gram négatif (2) + Streptocoque aérobie + Streptobacille anaérobie ne gardant pas la coloration de Gram . . . . .	1 —
B. coli + Entérocoque + Staphylocoque + B. mobile aérobie + Coccus anaérobie . . . . .	1 —
B. coli + <i>B. perfringens</i> + B. anaérobie Gram négatif + <i>B. faecalis alcaligenes</i> + Coccus anaérobie . . . . .	2 —
B. coli + <i>B. perfringens</i> + B. anaérobie Gram négatif (2) + <i>B. bifementans</i> . . . . .	1 —
B. coli + <i>B. perfringens</i> + B. anaérobie Gram négatif (2) + B. anaérobie Gram positif + Coccus anaérobie . . . . .	1 —
B. coli + <i>B. perfringens</i> + <i>B. ramosus</i> + B. anaérobie Gram positif + Coccus anaérobie . . . . .	1 —
B. coli + Coccus anaérobie + B. anaérobie Gram positif + V. septique + B. histolytique . . . . .	1 —
B. coli + B. anaérobie Gram négatif (2) + <i>B. ramosus</i> + Coccus anaérobie . . . . .	1 —
B. coli + B. anaérobie Gram négatif (2) + <i>B. bifementans</i> + Coccus anaérobie . . . . .	1 —

## APPENDICITES A 6 MICROBES (4 CAS).

B. coli + <i>B. perfringens</i> + Entérocoque + <i>B. mesentericus</i> + Coccus anaérobie + B. anaérobie ne gardant pas la coloration de Gram . . . . .	1 cas.
---	--------

B. coli + B. perfringens + Entérocoque + B. mesentericus + B. anaérobie indéterminé . . . . .	1 cas.
B. coli + B. perfringens + B. faecalis alcaligenes + Coccus anaérobie + 2 B. ne gardant pas la coloration de Gram . .	1 —
B. coli + Entérocoque + B. anaérobie Gram négatif + Coccus anaérobie Gram positif + 2 B. anaérobies Gram positif. . .	1 —

## APPENDICITES A 7 MICROBES (2 CAS).

Entérocoque + B. coli + B. perfringens + B. ramosus + B. sporogenes + Coccus anaérobie + Spirilles . . . . .	1 cas.
Entérocoque + B. lactis aerogenes + B. proteus + Coccus anaé- robie + B. anaérobie ne gardant pas la coloration de Gram (2) + B. anaérobie Gram positif . . . . .	1 —

### III. — Statistique générale des différents groupements microbiens.

Pour faciliter la compréhension des résultats de nos recherches bactériologiques nous les avons réunis dans deux tableaux généraux que nous donnons plus bas (tableaux I et II).

La première constatation qui découle de l'examen de ces différents tableaux, c'est que les appendicites sont causées le plus souvent par l'association de 2 ou 3 microbes. En effet, sur un total de 160 cas, les appendicites à 2 microbes comprennent 49 cas et celles à 3 microbes 47 cas, c'est-à-dire que ces deux groupements représentent presque les 2/3 de la totalité des cas. Puis viennent par ordre de fréquence les appendicites à 4 (23 cas) ou 5 microbes (16 cas), qui représentent le 1/4 des cas. Les appendicites à 6 ou 7 microbes sont beaucoup plus rares : 4 cas à 6 microbes et 2 à 7 microbes.

Quant aux appendicites monomicrobiennes, elles sont beaucoup moins fréquentes que les polymicrobiennes. Nous n'en avons trouvé que 19 cas sur 160.

La lecture de ces tableaux nous permet de dégager un autre fait intéressant : plus la flore microbienne est complexe, plus elle compte d'espèces anaérobies. Alors que dans les appendicites à deux microbes on trouve 25 espèces anaérobies pour 73 aérobies, dans celles à 3 microbes le chiffre des anaérobies s'élève à 59 pour 82 aérobies ; dans les appendicites à 4 microbes, il y a 48 anaérobies pour 44 aérobies ; à 5 microbes, 49 anaé-

TABEAU I. — Statistique générale de tous les cas étudiés.

APPENDICITE a	MICROBES AÉROBES														MICROBES ANAÉROBES															
	<i>B. coli</i>	Entérocoque	<i>B. proteus</i>	Staphylocoque	Streptocoque	<i>B. mesentericus</i>	<i>B. lactis morgani</i>	<i>B. faecalis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. replans</i>	Tétragène	<i>B. pyocyannique</i>	<i>B. de Morgan</i>	B. indéterminés	Total des aérobie	<i>B. parviformans</i>	<i>V. septique</i>	<i>B. histolytique</i>	<i>B. sporogènes</i>	<i>B. fulva</i>	<i>H. bifurcatus</i>	<i>H. pseudodentatus</i>	<i>B. ramosus</i>	<i>H. infusus</i>	Cocci	<i>B. Gram négatif</i>	Spirilles	B. indéterminés	Total des anaérobies	
1 microbe : 49	43	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	49	11	1	1	1	3	1	1	2	5	1	1	3	1	6	25
2 microbes : 49	41	13	6	4	4	2	2	1	2	4	1	1	1	1	82	19	1	1	1	2	2	1	5	3	1	4	4	4	6	59
3 microbes : 47	43	42	3	6	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	44	13	1	1	1	4	4	1	3	3	1	7	13	1	6	48
4 microbes : 23	21	9	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	31	7	1	1	1	4	4	1	1	1	1	10	18	3	3	49
5 microbes : 46	16	8	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	40	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	4	2	2	44
6 microbes : 4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
7 microbes : 2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Totaux : 460	139	48	45	44	13	10	7	5	3	3	1	4	1	2	264	56	2	2	1	6	3	1	1	15	1	31	63	4	20	204

TABEAU II. — Flore microbienne des appendicites gangreneuses.

APPENDICITES	MICROBES AÉROBES										MICROBES ANAÉROBES															
	<i>B. coli</i>	Entérocoque	Staphylocoque	<i>B. mesentericus</i>	Sireptocoque	<i>B. proteus</i>	<i>B. faecalis</i>	<i>B. replans</i>	<i>B. pyocyanique</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. de Morgan</i>	<i>B. lactis morgani</i>	<i>B. indéterminés</i>	Total des aérobie	<i>B. perforans</i>	<i>B. ramosus</i>	<i>B. fulva</i>	<i>V. septique</i>	<i>B. histolytique</i>	<i>B. bifidus</i>	<i>B. Gram négatif</i>	Cocci	<i>B. sporogènes</i>	<i>B. indéterminés</i>	Spirilles	Total des anaérobies
2 microbes : 45	43	2	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	49	9	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	41
3 microbes : 47	46	8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	30	8	1	2	4	1	1	6	1	1	1	1	21
4 microbes : 41	40	3	3	3	1	4	1	1	1	1	1	1	1	21	7	2	2	1	1	1	7	2	2	2	4	23
5 microbes : 10	40	4	2	2	1	4	4	1	1	1	1	1	1	19	4	4	1	1	1	1	11	7	1	1	1	34
6 microbes : 3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8	3	4	1	1	1	1	3	3	1	1	1	40
7 microbes : 2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	8



robies pour 31 aérobies; à 6 microbes, 14 anaérobies pour 10 aérobies, et à 7 microbes, 9 anaérobies pour 5 aérobies.

Nous discuterons plus loin, dans un chapitre spécial, le rôle qu'on doit attribuer à chacune des espèces dans la pathogénie et l'étiologie de l'appendicite. Disons tout de suite que nous avons retrouvé la plupart des espèces qui ont déjà été signalées par les auteurs qui ont étudié la question avant nous. Nous

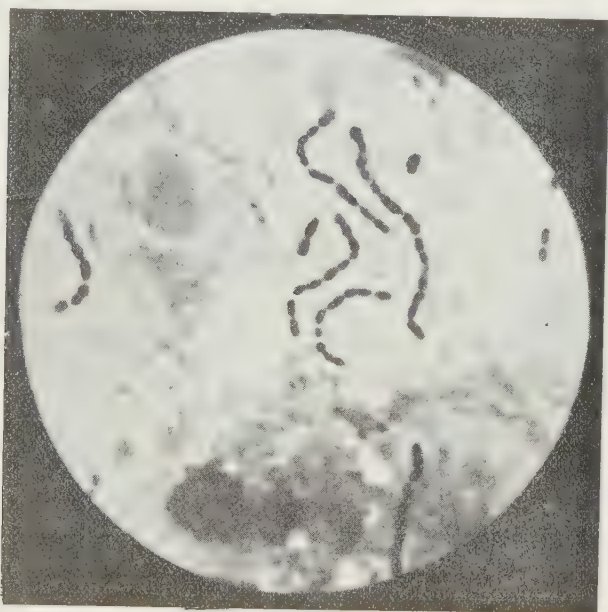


FIG. 3. — Appendicite monomicrobienne à streptocoque.  
Frottis de pus appendiculaire.

avons, de plus, montré que tous les anaérobies de la gangrène gazeuse peuvent faire partie de la flore de l'appendicite aiguë et avons isolé quelques espèces particulières, comme le *B. de Ukil*, le *Fusobacterium biacutum*, le *B. reptans* et quelques autres anaérobies ne se colorant pas par la méthode de Gram, dont chacun joue un rôle dans l'étiologie de certains cas d'appendicite.

Si nous comparons maintenant la fréquence relative de chaque espèce aérobie ou anaérobie dans notre statistique et

dans celles des auteurs qui nous ont précédés, nous trouvons qu'il y a concordance seulement en ce qui concerne le *B. coli*. Parmi les bactériologistes français ce fut Achard qui a surtout insisté sur l'importance de cet aérobie dans l'évolution de l'appendicite. Tous les auteurs sont d'accord pour constater sa fréquence prépondérante. Il est une seule exception : le travail de Iriminoiu (1928), qui a trouvé presque exclusivement le *B.*

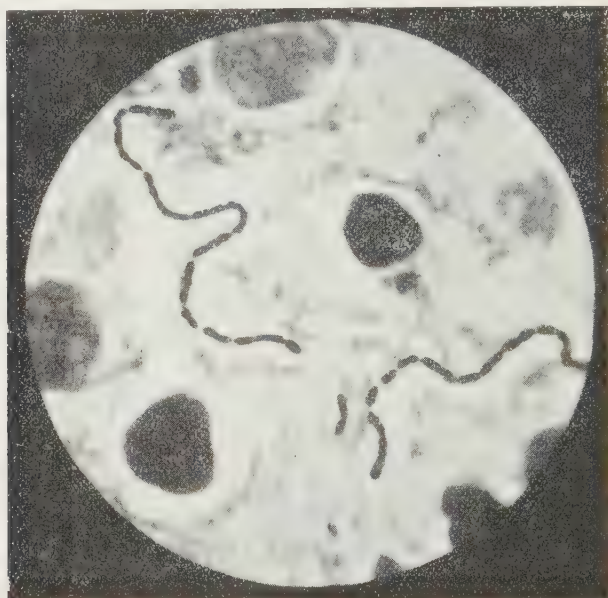


FIG. 4. — Appendicite monomicrobienne à streptocoque.  
Frottis de pus appendiculaire.

*lactis aerogenes* au cours de l'étude de 100 cas d'appendicite en Roumanie. En admettant que la technique de l'auteur ait été rigoureuse, on ne peut expliquer pareil fait que par la fréquence exagérée de ce microbe aérobie dans les aliments du pays de l'auteur. Nous expliquons de la même façon le grand nombre de *B. pseudo-tétaniques* signalés dans la statistique de Tavel.

Au cours de notre étude, nous avons trouvé le *B. coli* dans 87 p. 100 des cas, l'entérocoque dans 30 p. 100 ; puis viennent, avec une même fréquence, le *B. proteus*, le staphylocoque, le

streptocoque aérobie, les bacilles des groupes *Mesentericus* et *Subtilis* : 9 p. 100. Le *B. lactis aerogenes* et le *B. faecalis alcaligenes* ont été isolés dans 3 p. 100 des appendices examinés. Enfin, des espèces variées (Tétragène, *B. pyocyannique*, *B. de Morgan* ont été rencontrés dans 1 à 2 p. 100 des cas étudiés).

Parmi les espèces anaérobies, le *B. perfringens* a été le plus souvent trouvé : 33 p. 100. Ce pourcentage, trouvé par notre laboratoire, ne concorde pas avec celui des travaux américains. Ainsi, Jennings (1) a trouvé cet anaérobie dans 90 p. 100 des appendices opérés. Il ne faut tenir compte, selon nous, que des résultats positifs donnés par l'examen bactériologique de la sérosité appendiculaire qui ne contient pas de matières fécales. Les recherches modernes tendent en effet à montrer que le *B. perfringens* se trouve presque constamment dans l'intestin de l'homme. Dans les matières fécales, Hines (2) l'a trouvé dans 93 p. 100 des cas et Nanna-Swartz (3) 44 fois sur 45 examens. Aussi, nous pensons que le pourcentage indiqué par notre laboratoire est plus près de la vérité, et cela d'autant plus que les auteurs américains emploient une technique (chauffage des matières fécales avant l'ensemencement) qui met en évidence les spores de *B. perfringens* contenues dans la sérosité appendiculaire, mais qui ne renseigne aucunement sur l'abondance de ce microbe et, par conséquent, sur le rôle qu'il a joué dans la pathogénie du cas étudié. Ce rôle ne peut être déterminé que par l'étude comparative des frottis de pus et des résultats de l'ensemencement. Puis vient le *B. ramosus* : 10 p. 100. Bien que rarement, nous avons pu isoler d'autres anaérobies de la gangrène gazeuse : 6 fois le *B. fallax*, 3 fois le *B. bifermens*, 2 fois le *V. septique*, 2 fois le *B. histolytique*, 2 fois le *B. sporogenes* et 1 fois le *B. aerofaetidus*. Nous n'avons jamais rencontré, ni le *B. oedematis*, ni le *B. oedematis sporogenes* trouvé par Sordelli, à Buenos-Ayres. Nous avons trouvé exceptionnellement le *B. bifidus*, des spirilles et des spirochètes. Par contre, les bacilles anaérobies ne gardant pas la coloration de Gram et les cocci anaérobies sont fréquents.

(1) JENNINGS, Appendicitis and the use of the antitoxine of Bull and Pritchett in its treatment. *N. J. Journal*, 17, 1923, p. 632.

(2) HINES. *J. I. D.*, 32, 1923, p. 280-286.

(3) NANNA-SWARTZ. *Acta medica Scandinavica*, supplément 20, 1927.



Ces bacilles ont été décelés environ dans le tiers des cas, exactement 63 fois sur 160. Dans 19 p. 100, nous avons isolé des cocci anaérobies.

Parmi les bacilles anaérobies ne gardant pas la coloration de Gram, nous avons retrouvé ceux déjà signalés par Veillon et

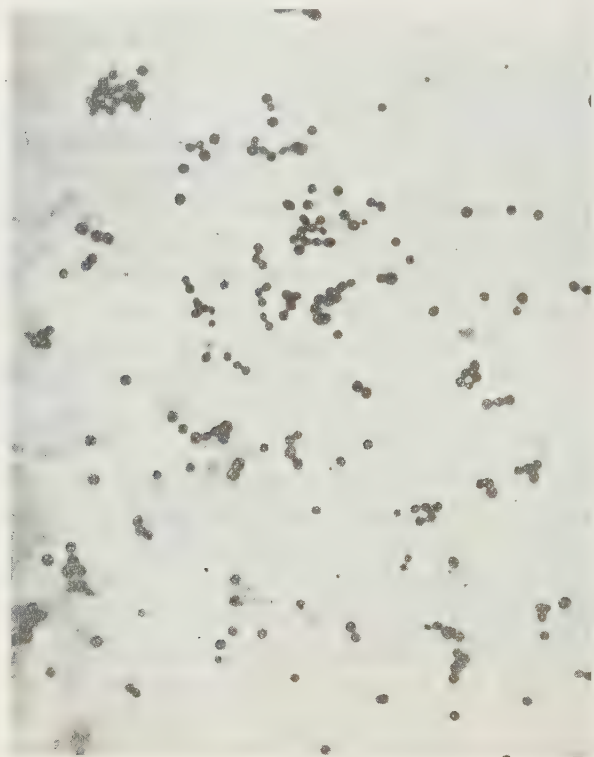


FIG. 5. — Appendicite monomicrobienne à staphylocoque (cas 102).  
Frottis de pus appendiculaire.

ses collaborateurs : *B. gracilis*, *B. funduliformis*, *B. fragilis*, et beaucoup de races du groupe fusiforme. Nous avons aussi isolé quelques microbes ne rentrant pas dans les groupes connus. Mais nous réservons les documents sur cet important sujet bactériologique pour un mémoire ultérieur, l'étude systématique de ces espèces peu pathogènes n'ayant que peu d'import-

tance pour le but poursuivi au cours des recherches résumées dans ce travail.

ASSOCIATIONS. — Il n'est pas possible de rappeler toutes les associations indiquées dans les tableaux. Les combinaisons sont d'autant plus variées que la flore devient plus complexe. Cependant, l'étude attentive permet de détacher un fait très important au point de vue pratique : la fréquence extrême des associations du *B. perfringens* et du *B. coli*, seuls ou associés à d'autres espèces microbiennes variables. Ainsi l'association *B. perfringens* + *B. coli* se retrouve dans 51 cas sur 160. Le *B. perfringens* est aussi associé 2 fois à l'Entérocoque et 1 fois au *B. proteus*.

L'association la plus fréquente est ensuite celle du *B. coli* et de l'Entérocoque, seuls ou associés à d'autres microbes : 41 fois sur 160 cas.

Il serait fastidieux de rappeler tous les autres modes de groupement qui sont très variés. Rappelons cependant que les microbes anaérobies très pathogènes n'ont pas toujours été trouvés associés au *B. coli*.

FLORE DE L'APPENDICITE GANGRENEUSE. — Nous avons réuni dans le tableau II les renseignements sur la fréquence des différentes espèces microbiennes dans l'appendicite gangreneuse. Dans cette forme d'appendicite, comme dans la forme aiguë non gangreneuse, on retrouve le *B. coli* dans la majorité des cas : 55 fois sur 58. L'Entérocoque figure dans 36 p. 100 des cas. Ce qui frappe, c'est que le nombre des appendicites gangreneuses étant de peu supérieur au tiers des cas étudiés, le total des microbes anaérobies rencontrés dans les diverses associations de cette forme d'appendicite est de beaucoup supérieur à celui trouvé dans les formes aiguës. Ainsi, le *B. perfringens* y a été trouvé 29 fois sur 58 cas (50 p. 100), alors que nous n'avons isolé que 59 souches de ce microbe dans la totalité des 160 cas étudiés. Le *B. ramosus* a été isolé dans 14 p. 100 des cas d'appendicite gangreneuse et dans 10 p. 100 de la totalité des cas. Les anaérobies comme le *V. septique*, *B. histolytique*, *B. sporogenes*, n'ont été trouvés que dans la forme gangreneuse; de même les spirochètes.

Quant aux bacilles anaérobies ne gardant pas la coloration de Gram et aux cocci anaérobies, leur fréquence est également beaucoup plus grande dans l'appendicite gangreneuse : 53 et 29 p. 100 au lieu de 40 et de 18 p. 100.

En considérant les chiffres globaux, on voit en somme que

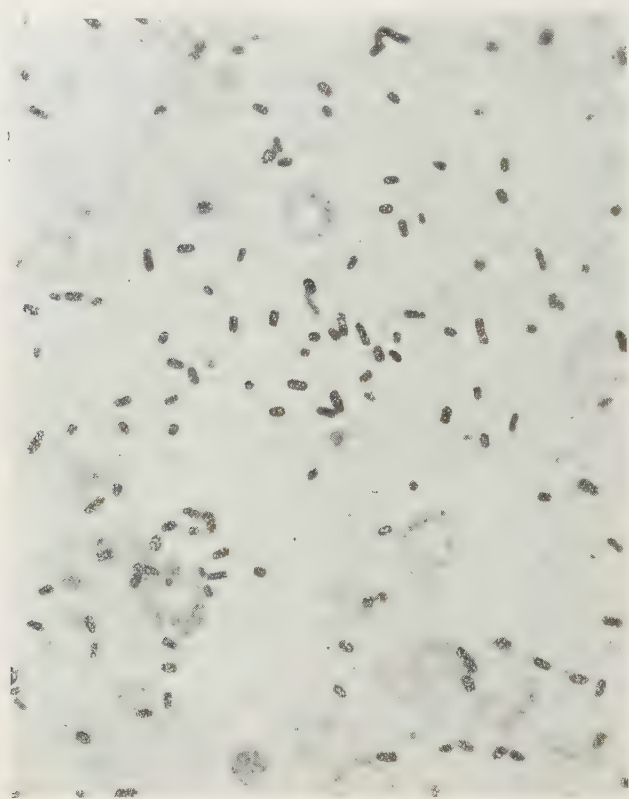


FIG. 6. — Appendicite monomicrobienne à colibacille (cas 92).  
Frottis de pus. Par place quelques leucocytes altérés.

les appendicites gangreneuses, qui représentent le tiers des cas étudiés, comptent la moitié des anaérobies trouvés dans la totalité des cas, et que les plus fréquents parmi les microbes anaérobies isolés sont : le *B. perfringens*, les bacilles ne gardant pas la coloration du Gram et les cocci qu'on retrouve également dans la plupart des cas des autres processus putrides de l'organisme.



IV. — Remarques bactériologiques  
sur les espèces microbiennes isolées.

I. — ESPÈCES AÉROBIES.

*B. coli*. — Plusieurs auteurs ayant fait rentrer dans l'espèce

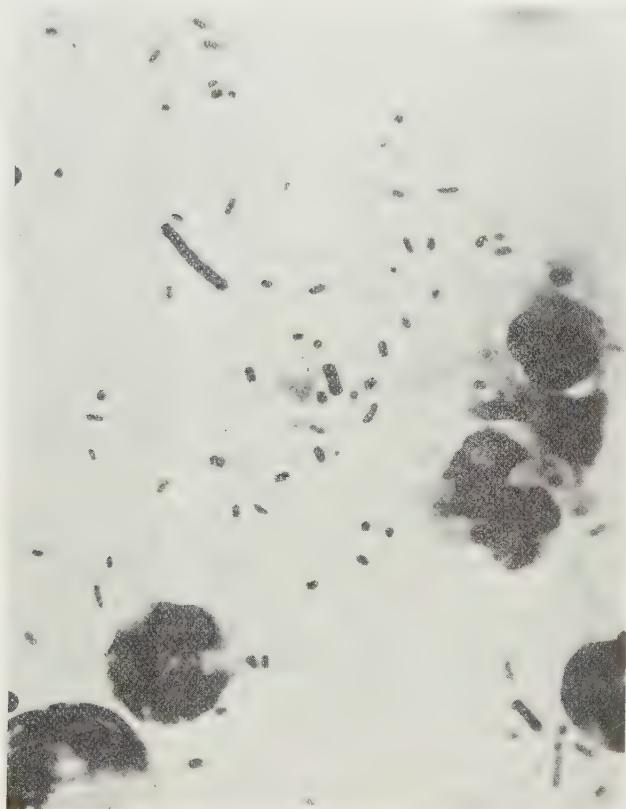


FIG. 7. — Appendicite bimicrobienne à *B. perfringens* + colibacille (cas 128).  
Les gros éléments appartiennent au *B. perfringens*, les petits au *B. coli*.  
Leucocytes nombreux et peu altérés.

*B. coli* des microbes qui ne présentent pas les propriétés considérées d'ordinaire comme essentielles à cette espèce, nous avons décidé de ne considérer comme *B. coli* que les microbes ayant les caractères suivants : bacilles aérobies mobiles, ne

gardant pas la coloration de Gram, acidifiant et coagulant le lait, n'attaquant pas la gélatine, saccharolytiques et gazogènes, indologènes. Au sortir de l'organisme, les souches de *B. coli* isolées ne se sont pas montrées toutes mobiles. Cette mobilité n'a réapparu pour certaines souches qu'après une série de passages sur gélose inclinée fraîche. Dans nos recherches, les microbes, qui, après quatre à cinq passages sur gélose inclinée, n'ont pas recouvré leur mobilité, ont pu être rattachés, après plus ample étude, à l'espèce *Lactis aerogenes*.

Les *B. coli* isolés dans l'appendicite se sont tous montrés pathogènes pour le cobaye, la dose mortelle moyenne étant de 1 à 2 cent. cubes pour cet animal injecté par voie intramusculaire. Quelques rares souches ont tué d'emblée à la dose de 1/2 cent. cube. Par passages sur cobaye, on arrivait facilement à exalter la virulence de ce germe jusqu'à réduire la dose mortelle à 1/4 et même à 1/10 de cent. cube et très exceptionnellement à 1/20 de cent. cube.

L'étude détaillée des races de *B. coli* nous a permis de donner quelques précisions sur les différentes toxines sécrétées par ce microbe, mais nous ne nous arrêterons pas sur ces détails qui n'intéressent pas directement notre travail actuel.

*B. reptans*. — Ce microbe, trouvé pour la première fois par Weinberg et Ghosh dans l'appendicite, et dont la description détaillée a été donnée par Ghosh (1), a été retrouvé par Aznar qui a fait dans notre laboratoire des recherches sur la flore intestinale de l'homme. Nous l'avons isolé à nouveau 3 fois dans l'appendicite. Il appartient au groupe des microbes grimpants. Il se rapproche ainsi beaucoup du *B. proteus*. Comme ce dernier, ensemencé dans l'eau de condensation, ou à la partie inférieure de la gélose inclinée, il recouvre très rapidement presque toute la surface de la gélose, s'arrêtant cependant à 1 ou 2 centimètres de son extrémité supérieure. Sur gélose inclinée, l'aspect de la couche microbienne ressemble assez bien à celle du *B. proteus*. Cependant, la souche isolée par Aznar et deux souches isolées par nous-mêmes forment au bout de quelques jours sur la surface de la gélose un enduit épais.

(1) GHOSH. *B. reptans*. *C. R. Soc. Biol.*, 86, 6 mai 1922, p. 914.

Deux caractères principaux le distinguent du *B. proteus* : c'est un microbe sporulé; ses spores sont terminales, ovalaires de  $1\mu$  à  $5\mu$  de diamètre; facilement colorables par la méthode de Ziehl; elles résistent dix minutes à l'ébullition; cependant, elles sont quelquefois plus fragiles et sont alors détruites après chauffage de quinze secondes à  $100^{\circ}$ .

Ce microbe est faiblement pathogène. Rappelons que, comme l'Entérocoque, le *B. reptans*, fraîchement isolé de l'appendicite, peut pousser, en première génération, en anaérobiose, comme nous l'avons déjà noté dans le chapitre de la technique.

**Entérocoque.** — La présence de l'Entérocoque dans le pus appendiculaire a été signalée, dès 1899, par Thiercelin qui, sur 21 cas d'appendicite, isola 21 fois ce microbe; ce dernier fut trouvé quelquefois seul, 2 fois en association avec le *B. perfringens*.

Au cours de notre étude, nous l'avons trouvé 48 fois. Nous avons considéré comme Entérocoque des germes présentant les caractères suivants : cocci gardant la coloration de Gram, présentant un aspect polymorphe, poussant fréquemment en première génération seulement en anaérobiose, donnant ensuite sur gélose inclinée de petites colonies rondes, régulières, blanchâtres, séparées. Ces cocci ne sont pas lysés par la bile; ils donnent des cultures abondantes en eau peptonée, glucosée et biliée; ils ne liquéfient pas la gélatine, et n'ont aucun pouvoir hémolytique.

Dans l'immense majorité des cas, les souches isolées ne se sont pas montrées pathogènes, ou bien leur pouvoir pathogène n'a pu persister après un seul passage. D'après Thiercelin et Jouhaud (1), l'Entérocoque, même saprophyte, inoculé à fortes doses sous la peau du lapin, donne naissance à un abcès local; en inoculant d'animal à animal le pus de cet abcès, on arrive à obtenir une souche pathogène. Nous avons utilisé cette technique sans résultat, malgré l'importance des doses injectées (5 et 10 cent. cubes). En présence de l'inconstance du pouvoir pathogène de ce microbe, nous avons effectué les expériences d'associations microbiennes que nous rapporterons plus loin.

L'étude de l'agglutinabilité de différentes souches nous

(1) E. THIERCELIN et L. JOUHAUD, L'infection expérimentale par l'Entérocoque. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 juin 1903.

a montré qu'il existait au moins deux types sérologiques différents d'entérocoque, produisant tous deux des coagglutinines pour le type hétérologue.



FIG. 8. — Appendicite à trois microbes : *perfringens*, *coli* et entérocoque (cas 202). Quelques leucocytes altérés.

Nous avons préparé sur cheval un sérum anti-entérocoque dont nous parlerons au chapitre de la sérothérapie.

## II. — ESPÈCES ANAÉROBIES.

*B. histolytique* et *V. septique*. — Les deux souches de *B. histolytique* sont tout à fait classiques, aussi bien par leurs caractères cultureux que par leurs propriétés biochimiques. Les



deux souches de *V. septique*, intégralement neutralisées par le sérum anti-*V. septique* de notre laboratoire, appartenaient, au point de vue sérologique, l'une (cas 107) au type I de la classification de Miss Robertson, l'autre (cas 108) au type V, nouveau type sérologique individualisé dernièrement par Davesne (1).

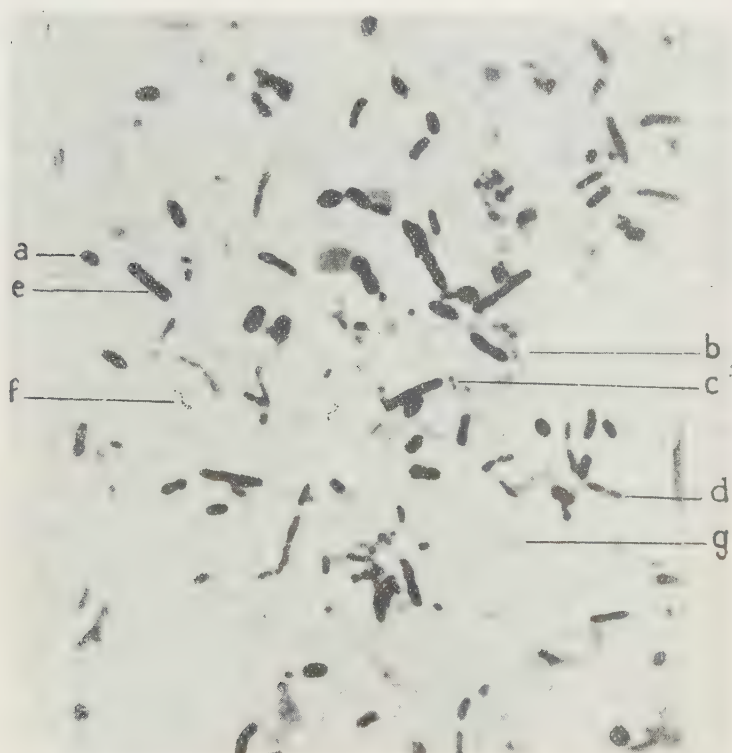


FIG. 9. — Appendicite à sept microbes : a) *B. lactis aerogenes*; b) *B. proteus*; c) entérocoque; d) *F. biacutum*; e) *B. anaérobie* Gram positif; f) *Str. micros.*; g) *B. anaérobie* Gram négatif.

Au point de vue morphologique, la souche de *V. septique* du cas 107 a présenté un aspect particulièrement intéressant. Trouvé d'abord dans une colonie isolée en gélose profonde, cet anaérobie se présentait sous forme d'éléments nettement

(1) J. DAVESNE, Races sérologiques du *V. septique*. *C. R. Soc. de Biol.*, 28 juillet 1928.

ovoïdes, parmi lesquels on trouvait quelques rares articles droits. On pouvait donc penser qu'il s'agissait d'un bacille ovoïde dont plusieurs espèces se rencontrent dans la flore intestinale et, en particulier, dans la flore appendiculaire. Cependant, l'injection de 0 c.c. 5 à 0 c.c. 25 d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon glucosé de ce microbe a provoqué, chez le cobaye, les lésions caractéristiques du *Vibrion septique* et une étude approfondie nous a montré qu'il s'agissait vraiment d'une souche pure de *Vibrion septique*, qui a pris d'abord, dans ces milieux de culture, la forme ovoïde. Il a été possible de constater, à l'examen direct, la transformation des articles droits en éléments ovoïdes; et d'ailleurs, sur un frottis coloré, on voit nettement des chaînettes de trois ou quatre éléments, dans lesquelles les formes ovoïdes alternent avec les articles droits ou leur font suite. Il était intéressant de noter ce nouveau cas de polymorphisme microscopique du *Vibrion septique*, dont les colonies en gélose profonde présentent souvent, comme l'ont montré Weinberg et Séguin, des aspects atypiques. Ajoutons, cependant, que les cultures obtenues par passages répétés sur le cobaye ont présenté déjà moins de formes ovoïdes que la souche primitive. Il est possible que des conditions physiologiques spéciales du contenu appendiculaire fassent prendre ces formes ovoïdes à d'autres espèces bacillaires, car il nous est arrivé très souvent de trouver ces formes ovoïdes sur frottis, quelquefois avec grande abondance, sans les retrouver dans les microbes isolés.

*B. sporogenes*. — Cet anaérobie a été longtemps considéré comme une race particulière, protéolytique, du *V. septique*. Au cours de leurs recherches sur la flore des plaies de guerre, Weinberg et Séguin ont établi l'autonomie de l'espèce *Sporogenes*. Leur démonstration est étayée sur l'étude comparative des caractères cultureux, des propriétés biochimiques et sur les épreuves croisées d'agglutination et de neutralisation des toxines par les sérums spécifiques préparés contre le *B. sporogenes* et le *V. septique*. De plus, ces auteurs ont prouvé qu'il existe des races pathogènes de *B. sporogenes* : un cobaye, ayant reçu en injection intramusculaire 1 à 3 cent. cubes de culture de vingt-quatre heures en bouillon glucosé d'une race pathogène

de cet anaérobie, meurt au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures en présentant des lésions caractéristiques de la gangrène gazeuse putride.

Malgré l'évidence de ces faits, quelques bactériologistes doutent encore de l'existence de races pathogènes de *B. sporogenes*.

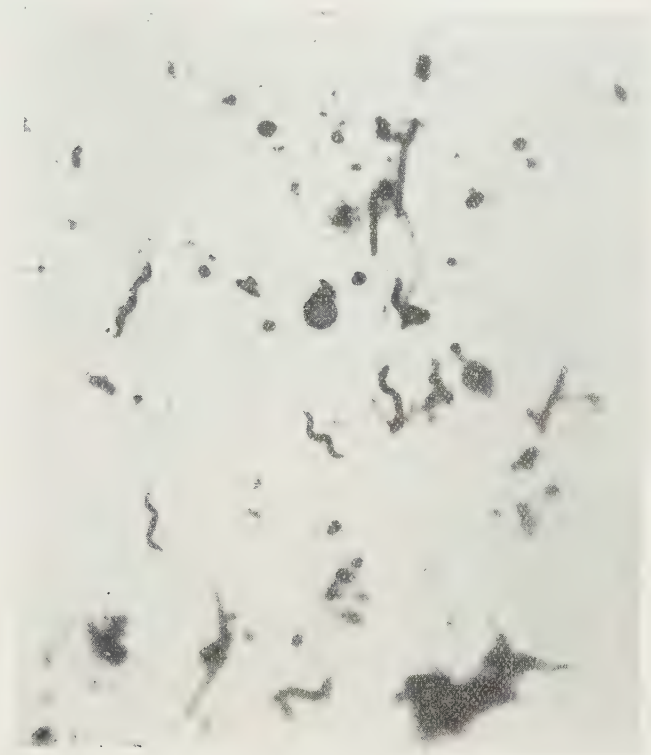


FIG. 10. — Appendicite à spirilles (cas 73). Imprégnation au nitrate d'argent.

Nous croyons donc utile de donner ici quelques détails sur un cas d'appendicite à flore microbienne très complexe renfermant, en dehors d'autres espèces, un *B. sporogenes* très pathogène (cas 73). Un cobaye, injecté dans la cuisse avec 1 cent. cube du contenu de l'appendice dilué à 1 p. 10 dans l'eau physiologique, meurt dans la nuit; à son autopsie, on trouve des lésions locales peu marquées (œdème de la cuisse, légèrement tuméfiée). A l'ultramicroscope, on constate la présence d'un

nombre considérable de spirochètes dans le contenu appendiculaire. L'examen bactériologique a permis de découvrir, en outre, 6 souches différentes, dont une non pathogène (entérocoque), et 5 pathogènes (*B. perfringens*, *B. sporogenes*, *B. ramosus*, *Streptococcus putridus*, *B. coli*).

Le *B. sporogenes* isolé dans ce cas présente tous les caractères assignés à cette espèce. Il est agglutinable par le sérum anti-*sporogenes* de notre laboratoire ; le sérum anti-V. septique n'exerce aucune action sur lui. Fraichement isolé de l'appendice, il était nettement pathogène : 3 à 5 cent. cubes de culture de vingt-quatre heures en bouillon glucosé, injectés dans la cuisse du cobaye, ont tué l'animal en deux à quatre jours. A l'autopsie, on trouvait au niveau de la peau de la cuisse une grosse phlyctène grise à odeur nauséabonde et une lyse putride très avancée de tous les tissus. Ajoutons que la toxine de ce *B. sporogenes* (filtrat de culture de quarante-huit heures en bouillon glucosé) tuait le cobaye à la dose de 2 cent. cubes (injection intraveineuse) en quelques minutes.

Le *B. sporogenes* en question a perdu rapidement son pouvoir pathogène ; un mois après son isolement, il donnait encore des lésions chez le cobaye, mais il n'était plus suffisamment virulent pour tuer cet animal. Ces faits prouvent de nouveau l'existence de races très pathogènes de *B. sporogenes*. Tout en perdant en général assez rapidement leur virulence, elles provoquent pendant très longtemps la formation de grosses lésions (tuméfaction, œdème, phlyctène grise), qui guérissent spontanément au bout de trois à huit jours.

*B. œdematiens*. — De tous les anaérobies de la gangrène gazeuse, un seul, le *B. œdematiens* n'a pas été retrouvé dans la flore de l'appendicite. Nous l'y avons cependant cherché avec beaucoup de persévérance. Nous n'avons pas trouvé non plus le microbe de Sordelli, trouvé deux fois en Argentine chez des sujets atteints d'appendicite ; c'est une espèce nouvelle très proche du *B. œdematiens* par certains de ses caractères cultureux et ses propriétés pathogènes que cet auteur a décrit et qu'il a désigné sous le nom de *B. œdematis sporogènes*. Cette espèce a été débaptisée dernièrement par deux auteurs américains (Hall et Scott) qui lui ont donné le nom de *B. sordellii*,



plus conforme aux règles de la nomenclature binominale. Nous n'avons pas non plus retrouvé une autre espèce anaérobie également très rapprochée, quoique distincte du *B. oedematiens*, le *B. oedematoïdes*, que d'autres auteurs américains (Meieney, Humphreys et Corps) ont trouvé dans un cas de gangrène gazeuse (1).

Par contre, l'un de nous (Weinberg) a isolé, en collaboration avec Ukil, un microbe très voisin de ce groupe oedemato-gène. La description complète de cet anaérobie a été donnée par Ukil (2).

Nous le désignerons donc sous le nom de *B. Ukili*. Il a été trouvé dans la flore microbienne d'une appendicite aiguë observée chez une femme de quarante ans opérée trente-six heures après le début de sa seconde crise d'appendicite, la première remontant à seize ans. Cette appendicite était compliquée de péritonite; la malade a présenté du tympanisme abdominal; à l'opération, il a été trouvé du liquide louche dans la cavité péritonéale.

Voici la description du *B. Ukili*:

Bacille droit, quelquefois légèrement incurvé, à bouts arrondis, de dimensions variables ( $2\ \mu$  à  $8\ \mu$  sur  $1\ \mu$ , 1). Se colore par la méthode de Gram. Donne des spores ovalaires subterminales de  $1\ \mu$  sur  $0\ \mu$ , 8. Les spores se forment très rapidement; on en voit déjà dans les cultures de huit à dix heures; au bout de vingt-quatre heures, elles sont presque toutes libres et plus grosses ( $2\ \mu$ , 2 sur  $1\ \mu$ , 2). Bacille immobile; pas de cils.

*Caractères culturels*: Le bouillon Martin, simple ou glucosé, est rapidement et uniformément troublé, puis s'éclaircit lentement; il se forme un léger dépôt, très riche en spores libres. La plupart des bacilles se colorent encore par la méthode de Gram. Pousse faiblement en eau peptonée (2 p. 100). En gélose profonde, les colonies se développent très nettement. D'abord punctiformes (vingt-quatre heures), elles deviennent bourgeonnantes (quarante-huit heures), et enfin arborescentes et cotonneuses (cinq à six jours).

*Action sur les substances protéiques*: Le blanc d'œuf, la viande et le foie ne sont pas attaqués. Dans les vieilles cultures (quinze à vingt jours), sur sérum de cheval coagulé, on constate une légère digestion. La gélatine est liquéfiée; le lait est lentement coagulé (cinq jours), le lait tournesolé est rouge en quarante-huit heures, coagulé lentement (quatre ou cinq jours). La réaction neutre réapparaît et la caséine incomplètement digérée en trois semaines à trois mois.

(1) Dans un travail récent, paru depuis la rédaction de ce mémoire, les mêmes auteurs affirment que leur *B. oedematoïdes* n'est autre que le *B. Sordellii*.

(2) A. UKIL. C. R. de la Soc. de Biol., 87, 1922, p. 1009.

*Action sur les hydrates de carbone* : Fait fermenter glucose, maltose, lévulose, action légère sur galactose et inuline. Saccharose, lactose, mannite, glycérine, dulcité, arabinose non attaquées.

Ce microbe ne pousse pas dans la bile, ni dans le bouillon glucosé (2 p. 1.000) additionné d'acide lactique (0,5 p. 100). Le milieu au rouge neutre est réduit ; la fluorescence est nette au bout de vingt-quatre heures de culture. L'indol apparaît dans les cultures au bout de quarante-huit heures ; pas de production de scatol. Les milieux de culture sont neutres au bout de vingt-quatre heures, acides à partir de quarante-huit heures. Les cultures, surtout en eau peptonée (additionnée ou non de sucre), dégagent une odeur désagréable.

La température optimum est 37° ; le microbe ne pousse pas à 22°. Les spores résistent quatre minutes à l'ébullition. Les cultures se conservent longtemps à la température du laboratoire et pendant plusieurs mois à l'étuve à 37°.

On trouve dans les cultures en bouillon simple des hém-agglutinines pour les globules rouges de cobaye et une petite quantité d'hémolysines pour ceux de cobaye et de lapin : 0 c.c. 2 de culture en bouillon simple dissout 0 c.c. 1 de globules rouges à 5 p. 100.

*Pouvoir pathogène* : Cet anaérobie est pathogène pour le cobaye et la souris. Injecté dans les muscles de la cuisse à la dose de 5 à 10 cent. cubes (bouillon Martin), il provoque chez le cobaye une tuméfaction œdémateuse locale considérable s'accompagnant de pétéchies à la surface des muscles et d'un œdème gélatineux, tantôt blanc, tantôt rouge, qui s'étend à toute la paroi abdominale. Pas d'infiltration gazeuse. Les lésions sont rarement mortelles. Les lésions locales, même très étendues, disparaissent graduellement en trois à quatre jours. Lorsque l'animal meurt, on trouve à l'autopsie de la congestion des viscères abdominaux. On observe des lésions analogues chez le lapin et la souris.

La toxine, centrifugée ou filtrée (8 cent. cubes) provoque, en injection sous-cutanée, un œdème rosé considérable de toute la paroi abdominale.

Les lapins immunisés avec des doses croissantes (1 cent. cube, 3 cent. cubes, 5 cent. cubes, 10 cent. cubes, 20 cent. cubes) de microbes chauffés, ou non chauffés, ont donné un sérum spécifique agglutinant à 1 p. 2.000 le microbe homologue. Le sérum normal de cheval, ainsi que les sérums anti-*perfringens*, anti-V. septique, anti-œdématis, ne neutralisent pas la toxine de ce microbe.

***B. ramosus*.** — Parmi les premières souches de *B. ramosus* décrites par Veillon et Zuber en 1898 se trouvaient déjà des souches isolées du pus appendiculaire. Depuis, cette espèce a été retrouvée fréquemment dans les suppurations, en particulier dans la gangrène pulmonaire (Guillemot, 1899); et, tout récemment, Boëz l'a souvent isolée par hémoculture dans diverses infections.

Dans l'appendicite aiguë, nous avons trouvé seize souches de *B. ramosus*, ce qui nous a permis de compléter la description de cette espèce, description restée jusqu'ici encore assez incomplète pour rendre sa détermination difficile et parfois

impossible et pour avoir amené de nouvelles descriptions de cet anaérobie sous des noms divers (*pseudo-ramosus* de Distaso, bacille ramosoïde des auteurs anglais).

Voici, d'après nos recherches, les caractères principaux de ce microbe (1) :

*Morphologie* : Bacille fin, droit ou légèrement incurvé,

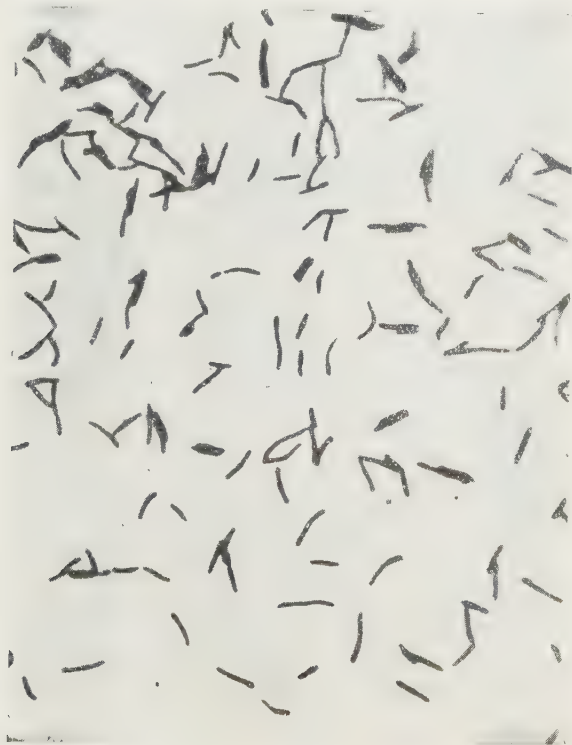


FIG. 11. — *B. ramosus*. Culture en bouillon glucosé de vingt-quatre heures. Grossissement 1.850.

parfois sinueux, d'environ  $0\ \mu$ , 2 de largeur sur 3 à 5  $\mu$  de longueur, souvent disposé en diplobacille ou en V, ou en chaînette donnant l'impression de filaments. Parfois ce bacille greffé à angle aigu sur une chaînette de deux ou plusieurs

(1) Cette description du *B. ramosus* concorde, dans ses grandes lignes, avec celle donnée récemment par Boëz (*Soc. Méd. des Hôp.*).

éléments donne l'image d'un Y, ce qui lui a valu le nom de *ramosus*, bien que nous n'ayons jamais vu, pas plus que les auteurs qui nous ont précédés, de ramifications véritables. Il se présente aussi très souvent en petits amas, comme des paquets d'aiguilles, et même en palissade (figure 12).

*Coloration* : Dans les cultures jeunes, il se colore nettement



FIG. 12. — Autre aspect de la même espèce. Fausses ramifications.

par la méthode de Gram. A partir de la quarante-huitième heure, il montre peu à peu des granulations tout le long du corps bacillaire; en même temps, il est de moins en moins coloré par la méthode de Gram et devient presque Gram-négatif dans les vieilles cultures avec des granulations à peine colorées.

Malgré de multiples essais faits par les méthodes appropriées, nous n'avons jamais pu mettre en évidence de spores, de cils, ni de capsules.



*Physiologie* : Anaérobie strict, il se développe bien à 37°, végète à 22°, résiste peu à la chaleur, étant tué à 55°. Il pousse bien avec un *pH* de 7 à 8. Les premières générations qu'on obtient sont parfois très longues à se développer (quelquefois huit jours), puis peu à peu cet anaérobie s'habitue aux milieux et pousse en vingt-quatre heures. Il présente une vitalité assez bien marquée, résistant un à deux mois, en tubes scellés, à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière.

CARACTÈRES CULTURAUX. — a) *Gélose profonde* : Les premières colonies apparaissent parfois au bout de huit jours, parfois plus vite, après vingt-quatre ou quarante-huit heures. D'abord punctiformes, elles deviennent rapidement lenticulaires. Il y a souvent un dégagement gazeux discret dans la gélose, plus ou moins abondant suivant les souches.

b) *Bouillon simple* : Culture discrète, avec trouble homogène où apparaissent parfois quelques flocons d'amas microbiens; rares bulles de gaz, légère odeur aigrelette. Au bout de quelques jours, dépôt des corps microbiens au fond du tube.

c) *Bouillon viande-foie* : La culture est plus riche, le dégagement gazeux un peu plus marqué.

L'addition de glucose ou de saccharose au bouillon stimule la culture qui est alors abondante, rapide, gazogène; le *pH* tombe en vingt-quatre heures à 4-4,5. L'odeur rance est plus marquée.

d) *Eau peptonée* : Culture très pauvre, ni gaz, ni odeur.

e) *Action sur les protéines* : le blanc d'œuf, le sérum restent coagulés, la viande, la gélatine ne sont pas attaquées.

f) *Lait* : Le *B. ramosus* pousse très bien dans le lait, l'acidifie assez vite, et le coagule en masse en un temps qui varie beaucoup suivant les souches, parfois en vingt-quatre heures; la coagulation est complète, massive, sans rétraction, ni digestion du caillot; parfois, elle ne se manifeste qu'en huit à quinze jours, ou même en un mois. Cependant, nous avons isolé trois souches qui n'ont jamais pu coaguler le lait, bien que tous les autres caractères cultureux et l'agglutination aient permis de les rattacher de façon certaine à l'espèce *Ramosus*.

*Gélatine* : Le *B. ramosus* pousse bien à 37° dans la gélatine glucosée, mais, comme il est indiqué plus haut, il ne la liquéfie pas.

*Bouillon au rouge neutre* : Ce milieu vire en dix-huit à vingt heures et devient fluorescent.

*Bouillon au sang* : Le sang n'est pas hémolysé.

*Sucres* : Le *B. ramosus* fait fermenter énergiquement le glucose, le lévulose, le galactose, le lactose, le saccharose, le

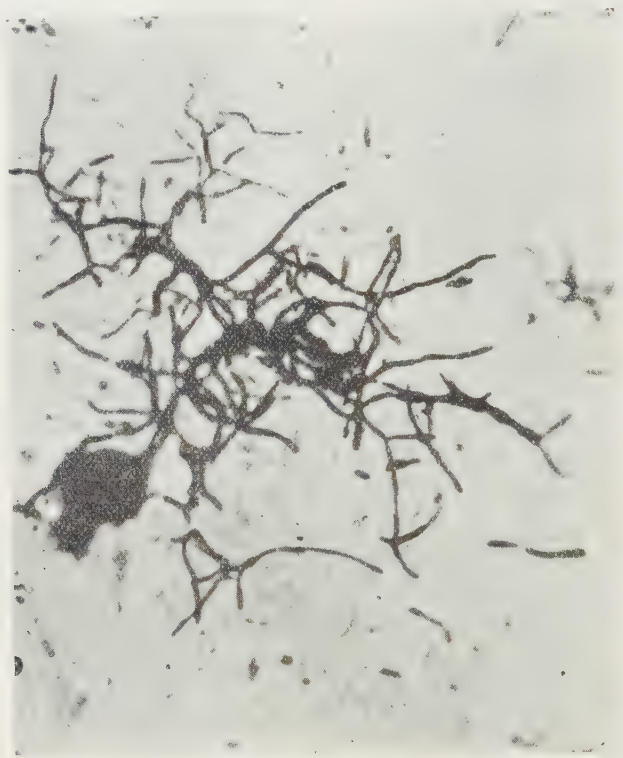


FIG. 13. — Appendicite 116 à *B. ramosus*. Frottis de pus. Les bacilles se présentent en amas dans lesquels on voit par place des pseudo-ramifications.

maltose, la mannite, avec dégagement gazeux et acidification du milieu jusqu'à  $pH$  4,5. Les autres glucides étudiés ne sont pas ou sont peu touchés.

*Pouvoir pathogène* : Sur les 16 souches, 2 seulement, les souches 73 et 86, se sont montrées nettement pathogènes. Si on injecte dans le muscle du cobaye 2 cent. cubes de culture de vingt-quatre heures en bouillon glucosé de ce microbe aussitôt

après son isolement de l'organisme, l'animal manifeste une vive douleur, qui se traduit par des secousses du membre injecté, des cris et de la dyspnée; dix-huit à vingt heures après, il présente un gros œdème de la cuisse et meurt en deux à huit jours. A l'autopsie, on trouve à l'endroit injecté un œdème

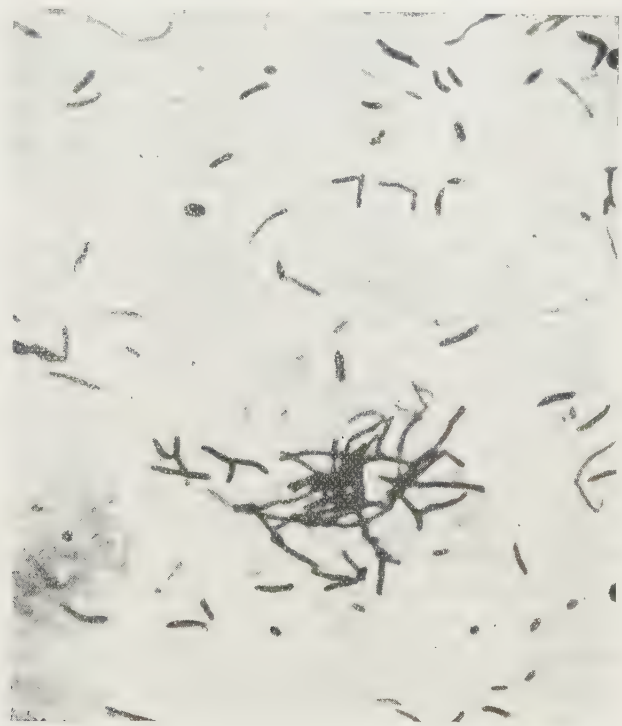


FIG. 14. — Frottis de pus péritonéal du cobaye injecté avec la sérosité de l'appendicite 116. Reproduction expérimentale de pus à *B. ramosus* dont les amas se reconnaissent à côté des microbes associés.

à peine rosé et une adénopathie inguinale du même côté. Les capsules surrénales, les reins et la rate sont congestionnés; de même, mais légèrement, les poumons.

Nous avons quelquefois observé chez les cobayes ainsi injectés un fait très intéressant et qui éclaire le rôle du *B. ramosus* dans l'appendicite : dans les frottis de sérosité de la cuisse injectée, on retrouve non seulement de nombreux bacilles se colorant

par la méthode de Gram et qui à l'ensemencement se révèlent être des *B. ramosus*, mais encore de nombreux germes intestinaux : colibacilles, entérocoques « appelés » par l'injection de *B. ramosus*. Ainsi, cette espèce, dont le pouvoir pathogène propre est plutôt faible, provoque des associations microbiennes spontanées qui tuent l'animal injecté.

Quand on injecte au cobaye des doses inférieures à la dose rapidement mortelle, l'animal ne présente pas de lésions locales, mais maigrit peu à peu, puis se cachectise, et finit par mourir en un temps qui varie de quinze jours à un mois. A l'autopsie, on ne retrouve aucune lésion ; l'ensemencement des organes et du sang reste stérile, mais on observe une sorte de dessèchement de l'organisme avec atrophie des viscères.

En association avec des germes peu pathogènes tels que les microbes de la gangrène pulmonaire (Guillemot, 1899), avec le streptocoque (Holmen, 1909) et avec le *Fusobacterium biacutum* (Weinberg et Prévot), le *B. ramosus* exalte sa virulence comme nous le verrons au chapitre des associations.

*Passages* : Les passages par l'animal, loin d'accroître le pouvoir pathogène de la souche, ont plutôt tendance à atténuer ce pouvoir, qui disparaît complètement au bout de 3 ou 4 passages.

*Toxine* : Les deux souches pathogènes 73 et 86 produisaient dans le bouillon de culture une substance qui, à haute dose, en injection intramusculaire au cobaye se montrait toxique. Quelquefois, les cobayes ayant reçu 3 à 5 cent. cubes de cette toxine poussaient des cris, présentaient des secousses dans le membre injecté, de la dyspnée, et mouraient en quelques minutes par asphyxie alors que le cœur continuait à battre pendant quelque temps. On ne peut pas attribuer cette mort rapide à l'anaphylaxie : elle a été causée par une première injection chez l'animal neuf, tandis que des témoins injectés avec le bouillon non ensemencé du même lot que celui qui a servi à l'ensemencement de *B. ramosus* n'ont présenté aucun phénomène morbide. De plus, cette substance toxique n'apparaissait pas dans les cultures non pathogènes de *B. ramosus*.

Si on injecte une dose subléthale (1 à 2 cent. cubes), l'animal crie, présente des secousses musculaires, cherche à respirer le nez en l'air, puis en quelques minutes se rétablit et guérit complètement.



*Pouvoir hémolytique* : La recherche *in vitro* d'une hémolysine dans les cultures et les filtrats de *B. ramosus* est restée complètement négative.

*Sérum agglutinant* : Il est très facile de préparer sur lapin et sur cheval des sérums agglutinants de titre élevé. Il suffit d'injecter dans la veine à intervalles rapprochés (quatre à cinq jours) des quantités croissantes de suspension en eau physiologique de microbes vivants centrifugés. Après injection totale de 20 cent. cubes d'émulsion au lapin, le sérum agglutine au 1/4.000; et sur le cheval, après injection de 400 cent. cubes, le sérum agglutine au 1/5.000.

Toutes les souches en notre possession ont été agglutinées par ces sérums à des taux variant de 1/100 à 1/500. Ce sérum agglutinant précipite en même temps les cultures et même les filtrats des cultures, mais n'a aucun pouvoir antitoxique.

*Sérum antitoxique* : Nous avons essayé d'obtenir sur cheval un sérum antitoxique. Le cheval 300 a reçu, du 3 juillet 1925 au 1<sup>er</sup> octobre 1925, 7 injections hebdomadaires de toxine formolée suivant la progression : 20 cent. cubes, 40 cent. cubes, 80 cent. cubes, 150 cent. cubes, 300 cent. cubes, 400 cent. cubes. Titré dix jours après la dernière injection, son sérum ne présentait aucun pouvoir neutralisant vis-à-vis de la toxine. Il fut donc repris avec la toxine non atténuée, puis par les microbes lavés, d'abord dans la veine, puis sous la peau. Après 200 cent. cubes de microbes sous la peau, le sérum agglutinait au 1/500; après 300 cent. cubes, au 1/5.000; malheureusement, il fut impossible de titrer son pouvoir antitoxique, car les souches de *B. ramosus* étaient devenues complètement atoxiques.

Le sérum normal des chevaux peut présenter éventuellement un certain pouvoir agglutinant vis-à-vis du *B. ramosus* (Weinberg et Davesne). Sur 33 sérums normaux examinés, 41 n'agglutinaient pas nos souches, 5 les agglutinaient au 1/10, 6 au 1/25 et 11 au 1/50.

*B. perfringens*. — Toutes les souches de *B. perfringens* que nous avons isolées se sont montrées pathogènes, tuant le cobaye à la dose de 1/4 à 1 cent. cube de culture de vingt-

quatre heures en bouillon glucosé, injecté dans les muscles de la cuisse.

Un certain nombre de ces souches (28) a été étudié au point de vue biochimique et sérologique par notre collaboratrice M<sup>lle</sup> Howard (1). Au point de vue biochimique, elle a trouvé que, sur ce nombre, 17 souches attaquent la glycérine et l'inuline et appartiennent par conséquent au type I; 4 souches attaquent seulement la glycérine (type II); 3 souches attaquent seulement l'inuline (type III); 4 souches n'attaquent ni la glycérine, ni l'inuline (type IV).

Au point de vue sérologique, ces diverses souches n'appartiennent pas à des types définis. 7 souches ont été agglutinées par le sérum de cheval anti-*perfringens* à des taux supérieurs à 1/1.000, 14 à des taux variant entre 1/25 et à 1/100 et 7 n'ont pas été agglutinées, même à 1/25.

Fait intéressant et important au point de vue thérapeutique : toutes ces souches ont été intégralement neutralisées par le sérum anti-*perfringens* de notre laboratoire.

ANAÉROBIES NE GARDANT PAS LA COLORATION DE GRAM. — La plupart des microbes anaérobies ne gardant pas la coloration de Gram appartiennent à des espèces déjà connues.

Quelques-uns cependant représentent des espèces ou des races nouvelles qui seront l'objet d'un mémoire spécial. Mais, dès à présent, nous devons signaler une espèce nouvelle que deux d'entre nous (Weinberg et Prévot) ont désignée sous le nom de *Fusobacterium biacutum* (2) et qui mérite une mention spéciale à cause de sa fréquence relative.

Sur 61 bacilles anaérobies ne gardant pas la coloration de Gram, 16 appartiennent à l'espèce *Fusobacterium biacutum*.

Ce microbe se présente sous forme d'un bâtonnet droit, effilé à ses deux extrémités (fig. 1). Il mesure 1  $\mu$ , 4 à 1  $\mu$ , 8 sur 0  $\mu$ , 4 à 0  $\mu$ , 5; quelques éléments allongés atteignent jusqu'à 2 à 3  $\mu$ . Les bâtonnets se groupent souvent en diplo, quelquefois en streptobacilles. Dans les cultures de la souche 89, on trouve des

(1) M<sup>lle</sup> HOWARD, Races sérologiques du *B. perfringens*. C. R. de la Soc. de Biol., 99, 1928, p. 133; Etude comparative des races sérologiques et des races biochimiques du *B. perfringens*. C. R. de la Soc. de Biol., 99, 1928, p. 135.

(2) WEINBERG et PRÉVOT. *Fusobacterium biacutum*. C. R. de la Soc. de Biol.

éléments beaucoup plus courts et plus épais (fig. 2). Il est immobile, dépourvu de cils et ne forme pas de spores.

En gélose profonde, les colonies se présentent sous forme de lentilles; celles-ci poussent très rapidement et donnent des gaz qui fragmentent le milieu.



FIG. 15. — *Fusobacterium biacutum* : souche 115. Culture de vingt-quatre heures en bouillon glucosé. Chaque élément est fin et effilé à ses deux extrémités. Grossissement : 1.850.

En bouillon simple, ainsi qu'en eau peptonée, la culture est pauvre; par contre, elle est très riche en eau peptonée ou en bouillon glucosé à 2 p. 1.000, qui deviennent troubles et ne s'éclaircissent que très lentement. Ces milieux s'acidifient rapidement; au bout de quarante-huit heures, le  $pH$  est de 4,5 à 5.

Il n'est nullement protéolytique, ne liquifie pas la gélatine

et ne digère ni le lait, ni le blanc d'œuf coagulé; fait virer et coagule le lait tournesolé en quarante-huit heures à huit jours; le caillot est quelquefois mou et non rétractile.

Ce microbe est nettement saccharolytique. Il attaque surtout les sucres suivants: glucose, lévulose, lactose, maltose, galactose.



FIG. 16. — *F. biaculum* : souche 119.  
Ici les microbes sont plus courts et plus épais.

Il pousse en bouillon au rouge neutre qu'il fait virer très rapidement (en six à vingt-quatre heures). Il pousse dans le bouillon additionné de bile, sans donner de gaz; mais ne pousse pas dans la bile pure; il donne une culture très pauvre dans le bouillon acétique. Aucune des souches étudiées n'a produit d'indol dans l'eau peptonée; toutes ont donné une petite quantité de  $H^2S$  dans les milieux liquides et ont noirci la gélose profonde additionnée de sous-acétate de plomb.



Aucune de ces souches ne possède de pouvoir hémolytique *in vitro*; cependant, elles produisent toutes des lésions hémorragiques chez les animaux en expérience. Le cobaye, injecté dans la cuisse, avec 2 à 3 cent. cubes de culture en bouillon glucosé de vingt-quatre à quarante-huit heures, meurt en un à deux jours, en présentant au point d'inoculation un œdème gélatineux rouge, une hypertrophie ganglionnaire généralisée ainsi que de la congestion, plus ou moins intense, des viscères.

Ce microbe est tué par le chauffage de une heure à 60°; il se conserve plus de six mois à la température ordinaire à l'abri de la lumière.

Nous poursuivons actuellement l'étude des caractères sérologiques de ces différentes souches. Dans la majorité des cas, les sérums préparés agglutinent la souche homologue, et, à des taux moins élevés, les souches hétérologues. Il existe donc des types sérologiques différents de cette espèce anaérobie.

**Cocci anaérobies.** — La présence des cocci anaérobies dans l'appendicite avait été signalée dès les premières recherches sur la bactériologie de cette affection, en particulier par Veillon et ses collaborateurs. Mais les cocci mentionnés n'appartenaient qu'à un nombre très restreint d'espèces, *Micrococcus fætidus*, *Staphylococcus parvulus*, et, au surplus, aucune statistique importante n'avait été fournie, pouvant amener quelque précision au sujet de la fréquence de ces anaérobies dans l'appendicite. Néanmoins, H. Brütt (1) a publié un total de 107 cas, dans lesquels il dit avoir trouvé 45 fois le *Streptococcus putridus*, « compagnon inséparable du colibacille », et attribue à cette espèce un rôle prépondérant dans l'étiologie de l'appendicite destructive et de ses complications.

Nos recherches, qui portent sur 160 cas, ne confirment pas les travaux de cet auteur, mais donnent une première statistique sur la fréquence des cocci anaérobies, avec leur répartition par espèces, et la notion nouvelle de l'existence de 3 espèces qui n'ont pas encore été signalées dans l'appendicite.

(1) H. BRÜTT, Die Bedeutung der anaëroben Streptokokken für die destruktive appendicitis (*Beitrage Z. Klin. Chir. Tübingen*, 1923, p. 175).

Notons tout de suite que l'isolement de ces microbes est relativement difficile, les premières colonies en gélose profonde se développant très lentement, ce qui rend leur détermination souvent longue et malaisée.

Nous avons trouvé 31 souches qui appartiennent à 9 espèces différentes, ressortissant aux trois genres : streptocoque, diplocoque, staphylocoque. Ce sont : *Streptococcus putridus* (Schottmuller), *Streptococcus anaerobius* (Kronig-Natvig), 3 fois ; *Streptococcus micros* (Lewkowicz), 9 fois ; *Streptococcus intermedius* (Prévot), 3 fois ; *Streptococcus evolutus*, 2 fois ; *Micrococcus foetidus*, 3 fois ; *Diplococcus magnus* (Tissier), 1 fois ; *Diplococcus constellatus* (Prévot), 5 fois ; *Staphylococcus parvulus* (Veillon), 4 fois. On voit donc par ce bref exposé que, contrairement à la conception de H. Brütt, *Str. putridus* est exceptionnel, puisque nous ne l'avons trouvé qu'une fois sur 460 cas, alors que nous le recherchions tout spécialement en vue de confirmer les recherches de cet auteur et les recherches du laboratoire sur les streptocoques anaérobies, commencées en 1924 (1). En réunissant à cette espèce les espèces très voisines, *Str. anaerobius*, trouvée 3 fois, et *Micrococcus foetidus* trouvée 3 fois, on voit que le groupe des streptocoques anaérobies fétides et gazogènes est relativement peu représenté dans l'appendicite. Au contraire, le groupe des streptocoques anaérobies, ni fétides, ni gazogènes, est bien représenté, puisque nous avons trouvé 9 fois *Str. micros* et 3 fois *Str. intermedius*. Or, ce dernier n'avait pas encore été signalé dans l'appendicite. Pour la première espèce, il était tout naturel de l'y trouver, car Lewkowicz (2) en avait isolé les premières souches dans la bouche, porte d'entrée des germes d'infection du tube digestif, et depuis il avait été retrouvé en divers points de ce tractus. Mais, pour *Str. intermedius*, rien ne pouvait faire prévoir sa présence dans l'intestin, car la première description (3) avait été établie sur 4 souches provenant toutes de la gangrène pulmonaire ; et depuis ce travail aucun auteur n'avait signalé ce microbe. Ces 4 espèces de streptocoques anaérobies se sont montrées, en culture pure, faiblement patho-

(1) A.-R. PRÉVOT, Les streptocoques anaérobies. Thèse de Paris.

(2) LEWKOWICZ. Arch. de Méd. Expér., 1901.

(3) A.-R. PRÉVOT. C. R. de la Soc. de Biol., 91, 1924, p. 993.

gènes pour le cobaye; il faut donc reporter toute la gravité des cas où on les a isolées sur les bactéries associées : Colibacille, *B. sporogenes*; *B. ramosus*; *B. perfringens*, spirilles, bacilles Gram négatif anaérobies; *B. faecalis alcaligenes*, *Fusobacterium biacutum*; *B. proteus* et entérocoques.

Quant aux diplocoques anaérobies, pour l'un d'eux, *D. constellatus*, isolé pour la première fois dans une amygdalite (1) et non signalé depuis, sa présence n'était que probable dans l'appendice, organe également très riche en tissu lymphoïde. Les cinq souches appendiculaires se sont montrées, comme la souche buccale initiale, absolument dépourvues de pouvoir pathogène expérimental. Aussi nous pensons que, comme pour les streptocoques, la gravité des cas où ils furent isolés est due aux microbes associés : colibacille, *B. perfringens* et bacilles Gram négatif anaérobies; remarquons que, dans 3 cas, il coexistait avec *Str. micros*.

Enfin, les staphylocoques anaérobies sont peu nombreux dans notre série et sans rôle étiologique apparent.

En résumé, les cocci anaérobies sont bien représentés dans la flore de l'appendicite, puisque leur fréquence atteint 19 p. 100 des cas; ils se répartissent en neuf espèces différentes. Mais aucune espèce n'a de rôle particulièrement prépondérant dans cette affection. Signalons seulement l'existence de trois espèces qui n'avaient pas encore été décrites dans cette affection : *Str. micros*, *Str. intermedius* et *D. constellatus*.

## V. — Pathogénie de l'appendicite.

Les recherches que nous venons de résumer indiquent nettement le caractère de la flore de l'appendicite aiguë, gangreneuse ou non gangreneuse. L'origine des microbes qui causent l'appendicite nous importe peu. Ce qui nous intéresse, ce n'est pas tant de savoir si les germes trouvés ont atteint l'appendice par les voies veineuse ou lymphatique ou s'ils proviennent de la flore intestinale, c'est à dire si l'appendicite est une affection autonome ou bien n'est qu'une manifestation locale d'une

(1) A.-R. PRÉVOT. C. R. de la Soc. de Biol., 91, 1924, p. 426.

maladie générale, que de connaître les agents microbiens responsables de l'appendicite et de ses complications graves; en effet, il est évident que, de toutes les espèces microbiennes qu'on a rencontrées dans cet organe, quelques-unes seulement jouent un rôle pathogène, les autres ne participant à l'infection que d'une façon secondaire.

Le nombre des espèces pathogènes capables de provoquer, à elles seules, une infection expérimentale grave ou mortelle chez l'animal, n'est pas très élevé. Ainsi, il est incontestable que, parmi les microbes aérobies, le rôle de premier plan appartient sûrement au *B. coli*, et cela non pas à cause de sa grande fréquence dans la flore de cette affection, mais à cause du pouvoir pathogène presque constant de toutes les souches isolées de cette espèce. Nous avons déjà indiqué plus haut que toutes les souches de *B. coli* tuaient le cobaye à la dose de 1 à 2 cent. cubes, en injection intramusculaire. Certes, nous avons trouvé d'autres microbes aérobies pathogènes dont certains pouvaient également provoquer la mort de l'animal : *B. lactis aerogenes*, le *B. proteus*, le *B. pyocyaneus*, le staphylocoque; mais leur fréquence est relativement peu marquée. On ne peut pas non plus rendre responsable l'entérocoque des formes graves de l'appendicite. Nous l'avons trouvé presque dans le tiers des cas, et deux souches seulement se sont montrées légèrement pathogènes.

Pour les microbes anaérobies, il est certain que le rôle pathogène le plus important est joué par le *B. perfringens*, dont toutes les souches isolées se sont montrées très pathogènes. Les appendicites où l'on a trouvé d'autres espèces de la gangrène gazeuse : *V. septique*, *B. histolytique*, *B. sporogenes*, ont été particulièrement graves. Heureusement, ces cas sont rares. Parmi les autres bacilles anaérobies gardant la coloration de Gram, une place importante appartient au *B. ramosus* qui, cependant, s'est montré peu pathogène. Les *B. fallax*, *bifementans*, *aerofætidus*, trouvés dans quelques cas, n'ont également provoqué que peu de lésions expérimentales.

Il en est de même pour les deux grands groupements microbiens anaérobies constitués par les bacilles ne gardant pas la coloration de Gram et par les Cocci (Streptocoque, Staphylocoque), etc.



Ayant rarement obtenu des lésions expérimentales graves chez les cobayes injectés avec des anaérobies provenant de l'appendicite gangreneuse, Michel, de Lavergne et Abel (1) soutiennent que les microbes anaérobies ne sont pas capables à eux seuls d'être les agents « directs efficients » de cette infection. D'après ces auteurs, les anaérobies interviennent toujours dans l'évolution de l'appendicite gangreneuse, mais leur faible pouvoir pathogène expérimental semble montrer que leur intervention est secondaire : une inflammation préalable, avec les troubles vasculaires qu'elle entraîne, est nécessaire à leur développement.

L'idée de ces auteurs, conforme à celle défendue jadis par Veillon et ses collaborateurs, est certainement juste pour un grand nombre de cas d'appendicite gangreneuse. Ajoutons, cependant, qu'il existe des cas où la lésion primitive favorable à la pullulation des microbes anaérobies peut être d'origine mécanique (clou, épingle, pépins, helminthes, etc.) ou bien produite par les toxines des microbes anaérobies eux-mêmes dont le développement a été favorisé par la composition chimique ou bactérienne de l'exsudat ou des matières présentes dans le canal appendiculaire.

D'ailleurs, quel que soit l'ordre d'entrée en scène des microbes anaérobies au cours de l'évolution de l'appendicite aiguë, et en particulier de l'appendicite gangreneuse, le fait important pour nous est que ces microbes jouent incontestablement un rôle de premier plan dans la genèse de cette infection : le pouvoir pathogène de toutes nos souches a été vérifié expérimentalement sur les animaux; et c'est d'ailleurs en neutralisant par des sérums spécifiques leur pouvoir infectieux que leur identification a été établie.

Si nous avons particulièrement insisté sur les différences dans le pouvoir pathogène des espèces microbiennes isolées, c'est uniquement pour mettre en évidence les agents responsables de l'appendicite, ce qui est important pour la thérapeutique. Mais nous sommes convaincus que la plupart des autres espèces aérobies ou anaérobies de la flore de l'appendicite aiguë jouent un rôle très important dans l'étiologie et l'évolution de

(1) *Loco citato*.

cette affection, soit en stimulant ou en exaltant la virulence des microbes pathogènes, soit en participant aux processus de putréfaction et de gangrène de la paroi appendiculaire (1).

Nous allons résumer, dans le paragraphe suivant, quelques protocoles expérimentaux qui justifient cette façon de voir.

#### RÔLE DES ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS L'ÉTIOLOGIE DE L'APPENDICITE.

Notons auparavant que certaines souches de *B. coli* faiblement pathogènes exercent, elles aussi, un rôle incontestable dans l'exaltation de certains anaérobies comme le *B. perfringens*. On peut facilement se rendre compte que le *B. coli* le favorise *in vitro* par l'expérience suivante : si l'on ensemence dans l'eau de condensation d'une gélose inclinée de la sérosité appendiculaire, renfermant beaucoup de *B. coli* et quelques *B. perfringens*, ces derniers s'y développent rapidement et donnent une culture très nette entre la paroi du tube et la couche de gélose. Cette action favorisante est également très nette lorsqu'on injecte, dans la cuisse du cobaye, une dose non mortelle de *B. coli*, avec quelques traces de *B. perfringens* peu pathogène. Les animaux meurent de gangrène gazeuse alors que les témoins restent indemnes ou ne présentent que des lésions insignifiantes [Weinberg et Alexa] (2).

Nous étudierons le rôle des microbes secondaires de la flore appendiculaire dans l'ordre de leur fréquence.

(1) Nous citerons à titre documentaire les observations de Hilgermann et Pohl (*Münch. Med. Woch.*, 1927, p. 1700-1701) qui ont constaté une véritable épidémie d'appendicite foudroyante dans une même localité. Sur 156 appendicectomies, ils ont trouvé 39 appendices totalement gangreneux et 22 atteints de lésions aiguës compliquées de péritonite purulente. Dans 93 cas, la flore de l'appendice a été la même qu'au niveau des amygdales : pneumocoque, streptocoque, staphylocoque, quelques associations fusospirillaires. Les auteurs concluent que le premier rôle dans l'évolution des appendicités observées par eux revenait au pneumocoque et que le streptocoque n'a joué qu'un rôle secondaire.

On sait que le pneumocoque peut jouer un rôle important dans certains cas d'appendicite aiguë. Les observations de ces auteurs présentent un certain intérêt; cependant leurs conclusions sont entachées d'erreur, car l'étude des microbes anaérobies de leurs 59 appendices totalement ou partiellement gangrenés n'a pas été faite.

(2) WEINBERG et ALEXA. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 98, 1928, p. 514.

A. RÔLE DE L'ENTÉROCOQUE. — I. *Association de l'Entérocoque avec des microbes aérobies* (1).

EXPÉRIENCE I. — *Association de l'Entérocoque avec le B. coli.*

Cobaye A 97, 230 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye B 62, 240 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye B 66, 260 grammes, *B. coli* — 1/2 cent. cube = légère tuméfaction de la cuisse.

Cobaye A 94, 260 grammes, *B. coli* — 1/10 de cent. cube = 0.

Cobaye B 60, 390 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. coli* 1/2 cent. cube = + mort en vingt-quatre heures.

Cobaye B 69, 360 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. coli* 1/2 cent. cube = + mort en quarante-huit heures.

Cobaye A 98, 325 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. coli* — 1/10 de cent. cube = + mort en quarante-huit heures.

Cobaye B 64, 340 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. coli* — 1/10 de cent. cube = + mort en quarante huit heures.

A l'autopsie, on constate un œdème rougeâtre de la cuisse qui s'étend jusqu'à l'abdomen et au thorax. Dans tous les cas, nous avons trouvé sur les frottis, à l'endroit de l'injection, plus de *B. coli* que d'Entérocoques. De plus le *B. coli* a été isolé du sang du cœur, *post mortem*.

L'association de l'Entérocoque et du *B. coli* se révèle donc particulièrement redoutable. L'expérience que nous venons de rapporter a été plusieurs fois répétée, et nous avons toujours obtenu les mêmes résultats. Ces résultats concordent avec les données des cliniciens qui ont fréquemment constaté la présence simultanée de ces deux germes dans divers processus pathologiques. Gaillard et Monod (2), au cours d'une infection cholériforme, les avaient trouvés associés dans tous les organes, et avaient isolé l'entérocoque seul du sang du cœur. Simonin (3) a retrouvé la même association dans des diarrhées saisonnières. Kurt Meyer (4) a rencontré l'Entérocoque seul ou associé à d'autres microbes dans diverses affections : abcès du Douglas, pérityphlite, cystites, pyélites. Pratiquant 140 examens de bile, cet auteur isole 34 fois l'Entérocoque, associé dans 10 cas au *B. coli*. Lowenberg et Meyer (1926), étudiant l'habitat pathologique des bactéries dans le duo-

(1) WEINBERG et DAVESNE. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 98, 1928, p. 196.

(2) GAILLARD et MONOD. In *Traité de Médecine de Roger, Vidal et Teissier*.

(3) SIMONIN. *Idem*.

(4) K. MEYER. *Klinische Wochenschrift*, n° 50, 1924, p. 2291-2294.

dénum, font 150 prélèvements par tubage duodénal et trouvent entre autres :

	20 CAS normaux	20 CAS d'anémie pernicieuse	20 CAS d'hypochlorhydrie	35 CAS d'infection des voies biliaires
<i>Entérocoque</i> . . .	0	18	15	18
<i>B. coli</i> . . . . .	0	17	17	11

Ainsi voit-on que l'association *Entérocoque* + *B. coli* est responsable de nombreux syndromes morbides.

EXPÉRIENCE II. — Association de l'*Entérocoque* avec le *B. proteus*.

Cobaye A30, 190 grammes, *B. proteus* — 1/10 de cent. cube = 0.

Cobaye A28, 320 grammes, *B. proteus* — 1/4 de cent. cube = légère réaction ganglionnaire (quarante-huit heures).

Cobaye A27, 250 grammes, *B. proteus* — 1/2 cent. cube = + mort en vingt-quatre heures.

Cobaye A29, 280 grammes, *B. proteus* — 1 cent. cube = mort en vingt-quatre heures.

Cobaye A25, 330 grammes, *Entérocoque* — 2 cent. cubes = tuméfaction légère disparue.

Cobaye A19, 350 grammes, *Entérocoque* — 2 cent. cubes + *B. proteus* — 1/10 de cent. cube = + mort en vingt-quatre heures.

Cobaye A26, 310 grammes, *Entérocoque* — 1 cent. cube + *B. proteus* — 1/10 de cent. cube = + mort en vingt-quatre heures.

Cobaye A20, 250 grammes, *Entérocoque* — 2 cent. cubes + *B. proteus* — 1/4 de cent. cube = + mort en vingt-quatre heures.

Cobaye A24, 270 grammes, *Entérocoque* — 1 cent. cube + *B. proteus* — 1/4 de cent. cube = + mort en vingt-quatre heures.

A l'autopsie, le *B. proteus* a été isolé du sang du cœur.

EXPÉRIENCE III. — Association de l'*Entérocoque* avec le *Pneumobacille* de Friedlander.

Cobaye A38, 310 grammes, *Entérocoque* — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye A55, 240 grammes, *Entérocoque* — 1 cent. cube = 0.

Cobaye A60, 220 grammes, *Pneumobacille* — 1/20 de cent. cube = 0.

Cobaye A56, 240 grammes, *Pneumobacille* — 1/10 de cent. cube = 0.

Cobaye A54, 240 grammes, *Pneumobacille* — 1/10 de cent. cube = 0.

Cobaye A63, 290 grammes, *Entérocoque* — 1 cent. cube + *Pneumobacille* — 1/10 de cent. cube = + mort en vingt-quatre heures.

Cobaye A58, 290 grammes, *Entérocoque* — 1 cent. cube + *Pneumobacille* — 1/10 de cent. cube = + mort en quarante heures.



Cobaye A59, 280 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + Pneumobacille —  $\frac{1}{20}$  de cent. cube = + mort en trois jours.

Cobaye A57, 290 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + Pneumobacille —  $\frac{1}{20}$  de cent. cube = + mort en huit jours.

EXPÉRIENCE IV. — *Association de l'Entérocoque avec le B. fæcalis alcaligenes.*

Cobaye A25, 330 grammes, *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{10}$  de cent. cube = 0.

Cobaye A21, 350 grammes, *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{4}$  de cent. cube = 0

Cobaye A27, 370 grammes, *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{2}$  cent. cube = 0.

Cobaye A28, 420 grammes, *B. fæcalis alcaligenes* — 1 cent. cube = 0.

Cobaye A29, 320 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye A26, 430 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{10}$  de cent. cube; très légère tuméfaction locale disparue en quarante-huit heures.

Cobaye A24, 460 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. fæcalis alcaligenes*  $\frac{1}{10}$  de cent. cube; très légère tuméfaction locale disparue en quarante-huit heures.

Cobaye A23, 470 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{4}$  de cent. cube; très légère tuméfaction locale disparue en quarante-huit heures.

Cobaye A48, 480 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{4}$  de cent. cube; très légère tuméfaction locale disparue en quarante-huit heures.

Cette expérience nous ayant donné des résultats peu satisfaisants, nous en avons fait une nouvelle en modifiant les doses injectées :

Cobaye A42, 260 grammes, *B. fæcalis alcaligenes* — 1 cent. cube.

Cobaye A39, 260 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes.

Cobaye A44, 320 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes. + *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{2}$  cent. cube.

Cobaye A40, 290 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. fæcalis alcaligenes* —  $\frac{1}{2}$  cent. cube.

Cobaye A37, 370 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. fæcalis alcaligenes* 1 cent. cube.

Cobaye A43, 320 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. fæcalis alcaligenes* — 1 cent. cube.

Dans ces nouvelles conditions, les animaux injectés avec le mélange *B. fæcalis alcaligenes* + Entérocoque ont présenté une tuméfaction très nette de la cuisse injectée qui n'a disparu qu'en six à huit jours. Ainsi, même pour ces deux espèces microbiennes, qui ne sont que très peu pathogènes, l'association a permis d'obtenir des résultats expérimentaux appréciables.

II. *Association de l'Entérocoque avec des microbes anaérobies.*

EXPÉRIENCE V. — Association de l'Entérocoque avec le *B. perfringens*.

Cobaye D4, 231 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye D7, 240 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye D9, 310 grammes, *B. perfringens* — 1/2 cent. cube = mort en vingt-quatre heures.

Cobaye D6, 250 grammes, *B. perfringens* — 1/50 de cent. cube = œdème de la cuisse résorbé en huit jours.

Cobaye D5, 260 grammes, *B. perfringens* — 1/100 de cent. cube = léger œdème de la cuisse résorbé en deux jours.

Cobaye D8, 260 grammes, *B. perfringens* — 1/100 de cent. cube = léger œdème de la cuisse résorbé en deux jours.

Cobaye D12, 290 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. perfringens* — 1/100 de cent. cube = mort en vingt-quatre heures.

Cobaye D19, 310 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. perfringens* — 1/100 de cent. cube = mort en vingt-quatre heures.

Cobaye D10, 280 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. perfringens* — 1/200 de cent. cube = œdème de la cuisse résorbé en trois à quatre jours.

Cobaye D11, 250 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. perfringens* — 1/200 de cent. cube = œdème de la cuisse résorbé en trois à quatre jours.

Chez les animaux qui ont succombé à l'injection du mélange Entérocoque + *B. perfringens*, les frottis de sérosité prélevée au point d'injection ont montré une grande prédominance de *B. perfringens*.

## EXPÉRIENCE VI. — Association de l'Entérocoque avec le V. septique.

Cobaye A26, 200 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye A23, 260 grammes, V. Septique — 1/100 de cent. cube = 0.

Cobaye A22, 280 grammes, V. Septique — 1/100 de cent. cube = 0.

Cobaye A25, 450 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + V. septique — 1/100 de cent. cube = + mort en trois jours.

Cobaye A27, 460 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + V. septique — 1/100 de cent. cube = + mort en trois jours.

Cobaye A21, 340 grammes, Entérocoque 2 cent. cubes + V. septique — 1/200 de cent. cube = œdème de la cuisse étendu à l'abdomen, résorbé en six jours.

Cobaye A24, 320 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + V. septique — 1/200 de cent. cube = œdème de la cuisse étendu à l'abdomen, résorbé en six jours.

Les résultats obtenus dans cette expérience sont d'autant plus remarquables que la souche du V. septique, injectée seule, à la dose employée dans le mélange, ne provoquait aucune lésion chez les cobayes témoins.

EXPÉRIENCE VII. — Association de l'Entérocoque avec le *B. ramosus*.

Cobaye A42, 310 grammes, *B. ramosus* — 1/4 de cent. cube = 0.

Cobaye A50, 280 grammes, *B. ramosus* — 1/10 de cent. cube = 0.

Cobaye A 51, 320 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = 0.

Cobaye A 47, 316 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. ramosus* — 1/4 de cent. cube = très légère tuméfaction locale.

Cobaye A 48, 280 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes + *B. ramosus* — 1/10 de cent. cube = 0.

EXPÉRIENCE VIII. — Association de l'Entérocoque avec le *B. sporogenes*.

Cobaye A 18, 280 grammes, Entérocoque — 2 cent. cubes = aucune lésion.

Cobaye A 13, 210 grammes, *B. sporogenes* — 1 cent. cube = aucune lésion.

Cobaye A 15, 200 grammes, *B. sporogenes* — 1/4 de cent. cube + Entérocoque — 2 cent. cubes = aucune lésion.

Cobaye A 16, 230 grammes, *B. sporogenes* — 1/4 de cent. cube + Entérocoque — 2 cent. cubes = aucune lésion.

Cobaye A 14, 270 grammes, *B. sporogenes* — 1/2 cent. cube + Entérocoque — 2 cent. cubes = aucune lésion.

Cobaye A 17, 280 grammes, *B. sporogenes* — 1 cent. cube + Entérocoque — 2 cent. cubes = aucune lésion.

**B. RÔLE DES BACILLES ANAÉROBES NE GARDANT PAS LA COLORATION DE GRAM ET EN PARTICULIER DU « FUSOBACTERIUM BIACUTUM ».** — Guillemot, Hallé et Rist (1) n'ont pas réussi à reproduire expérimentalement des processus putrides avec une seule espèce anaérobie. Pour arriver à ce résultat, ils ont associé plusieurs germes anaérobies : *B. serpens*, *B. funduliformis*, *B. perfringens*.

De même, Vincent (2) a reproduit expérimentalement la pourriture d'hôpital en associant le *B. fusiforme* au streptocoque, au staphylocoque, au colibacille, au pneumobacille ou au bacille pyocyanique.

Wheaver et Tunncliffe (3) ont constaté que le *B. fusiforme* produit des abcès, si on l'injecte en même temps que des cocci.

Nous avons vu le même fait avec le *Fusobacterium biacutum*. Injecté seul, ce microbe ne détermine pas de lésions. Il n'en est pas de même quand on l'associe à d'autres microbes comme le montrent les expériences suivantes :

1° Association du *Fusobacterium biacutum* (app. 118)  
et du *B. ramosus* (app. 73) :

Cobaye 1, *F. biacutum*, 1 cent. cube + *B. ramosus*, 1 cent. cube = + mort.

Cobaye 2, *F. biacutum*, 1 cent. cube + *B. ramosus*, 1 cent. cube = + mort.

Cobaye 3, *F. biacutum*, 1 cent. cube = 0.

Cobaye 4, *B. ramosus*, 1 cent. cube = 0.

(1) GUILLEMOT, HALLÉ et RIST, Recherches expérimentales sur les pleurésies putrides. *Arch. de Méd. Expér.*, 16, 1904, p. 501 et p. 677-736.

(2) VINCENT. *Soc. de Biol.*, 53, 1901, p. 339.

(3) WHEAVER et TUNNICLIFF. *Journal of Inf. Dis.*, 1905, p. 446-459.

2° Association du *Fusobacterium biacutum* (app. 118)  
et du *B. ramosus* (app. 116) :

- Cobaye 1, *F. biacutum*, 1/2 cent. cube + *B. ramosus*, 1/2 cent. cube = + mort.  
Cobaye 2, *F. biacutum*, 1/4 de cent. cube + *B. ramosus*, 1/4 de cent. cube  
= + mort.  
Cobaye 3, *F. biacutum*, 1/2 cent. cube = 0.  
Cobaye 4, *B. ramosus*, 1/2 cent. cube = 0.

Dans la sérosité de la cuisse injectée, on trouve, à l'autopsie, les deux microbes.

3° Association du *Fusobacterium biacutum* (app. 118)  
et du *B. ramosus* (app. 122) :

- Cobaye C 19, *F. biacutum*, 1 cent. cube + *B. ramosus*, 1 cent. cube = mort  
en trois jours.  
Cobaye C 15, *F. biacutum*, 1 cent. cube = 0.  
Cobaye C 16, *B. ramosus*, 1 cent. cube = 0.

C. RÔLE DES COCCI ANAÉROBIES. — Nous savons que les cocci anaérobies ont un pouvoir pathogène propre peu accusé et surtout très fugace. Au contraire, en association, soit avec la toxine, soit avec le bacille histolytique, les streptocoques du groupe fétide et gazeux confèrent au processus pathogène un caractère nouveau : l'apparition de gaz et de fétidité, d'ailleurs très discrète.

Au contraire, pour le *Str. intermedius* (ni fétide, ni gazeux) son association avec le *Spirochæte tenuis* et un *Fusobacterium* a réalisé sur l'animal la reproduction d'un véritable noma expérimental (1). On voit donc que dans l'appendicite, où les cocci anaérobies sont justement associés soit avec les bactéries toxiques de type histolytique, soit avec des pyogènes (spirochètes et *fusobacterium*), ils peuvent par leur association jouer un rôle important dans la marche des processus gangreneux fétides ou purulents.

D. RÔLE DES STAPHYLOCOQUES. — Besson avait déjà montré que le staphylocoque favorise la germination des spores de *V. septique* injectées en même temps que lui. Aronson (1920) a vu que ce microbe associé au *B. perfringens* accroît sa virulence.

(1) A.-R. PRÉVOT. *Thèse de Paris*, 1924.



Enfin, récemment, on a pu montrer qu'il existe une véritable synergie entre le Staphylocoque et le V. septique (1), quand ils sont isolés d'un même foyer d'infection, comme le prouve l'expérience suivante :

Cobaye A 32, 220 grammes, V. septique, 1/30 de cent. cube = mort en quarante-huit heures.

Cobaye A 39, 240 grammes, V. septique, 1/100 de cent. cube = aucune lésion.

Cobaye A 35, 210 grammes, Staphylocoque doré, 2 cent. cubes = tuméfaction disparue en quarante-huit heures.

Cobaye A 34, 420 grammes, V. septique, 1/100 de cent. cube + Staphylocoque doré, 0 c. c. 5 = mort de gangrène gazeuse en quarante-huit heures.

Il s'agissait dans cette expérience de microbes isolés d'un foyer d'ostéomyélite. Mais nous devons rappeler que dans un des deux cas d'appendicite où nous avons isolé le V. septique, ce germe était associé à un Staphylocoque doré.

*E. RÔLE DU B. lactis aerogenes.* — L'auteur roumain Iriminoiu a affirmé dans son travail sur l'appendicite que le *B. lactis aerogenes* était le facteur principal et constant de l'appendicite et qu'un certain antagonisme *in vivo* et *in vitro* existait entre lui et le *B. perfringens*. Nous avons vu, au contraire, dans des recherches expérimentales récentes, que ces deux microbes se favorisaient en cultures mixtes, que leur association en culture persistait en équilibre au cours des repiquages successifs, et que, bien plus, le *B. perfringens* poussait abondamment en aérobiose dans les milieux ensemencés de *B. lactis aerogenes*.

De même *in vivo*, des cobayes injectés soit avec un mélange extemporané des deux cultures, soit avec une culture mixte obtenue par ensemencement de ces deux microbes dans un même milieu, mouraient en vingt à vingt-quatre heures avec des doses de mélange égales aux doses mortelles de chacun des deux éléments.

#### *F. RÔLE DU B. mesentericus.*

*Association du B. mesentericus avec le B. coli.*

Cobaye A 50, 310 grammes, *B. coli*, 2 cent. cubes = mort en trente-six heures.

Cobaye A 52, 280 grammes, *B. coli*, 1/2 cent. cube = 0.

(1) WEINBERG et DAVESNE, Septicémie à vibron septique au cours d'une ostéomyélite du coude. Rôle favorisant du staphylocoque. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 99, 1928, p. 35.

Cobaye A 55, 320 grammes, *B. mesentericus*, 2 cent. cube = 0.

Cobaye A 51, 280 grammes, *B. mesentericus*, 1/2 cent. cube = 0.

Cobaye A 58, 310 grammes, *B. coli*, 1/2 cent. cube + *B. mesentericus*, 1 cent. cube = mort en quarante-huit heures.

Cobaye A 55, 290 grammes, *B. coli*, 1/2 cent. cube + *B. mesentericus*, 1/2 cent. cube = mort en quarante-huit heures.

Les expériences précédentes montrent d'une façon évidente le rôle important joué par les microbes dits secondaires dans l'évolution de l'appendicite, en exaltant le pouvoir des microbes peu pathogènes.

Mais les microbes pathogènes exaltés favorisent à leur tour la multiplication de ces germes secondaires qui prennent part au processus morbide par leurs propriétés fermentaires.

Dans leur étude sur les processus putrides *in vivo*, Weinberg et Ginsbourg (1) ont analysé le mécanisme de ces infections; il est le même pour tous les processus putrides.

Parmi les microbes qui jouent un rôle important dans les phénomènes de putréfaction, il faut surtout citer le *B. sporogenes*, le *B. bifermens* et le *B. putrificus*. Les deux premiers ont été rencontrés, quoique rarement, dans l'appendicite. Il faut rappeler que le *B. sporogenes* peut être considéré comme un bacille putréfiant complet, c'est-à-dire, capable à lui seul de désagréger la matière albuminoïde en dégageant des substances fortement nauséabondes.

Cette désagréation totale de la matière albuminoïde peut être effectuée par un ensemble d'autres microbes dont chacun n'accomplit qu'une partie de cette opération complexe : les uns attaquant la matière albuminoïde intacte pour la transformer en albumose et en peptone, les autres attaquant les peptones pour donner naissance à des acides aminés, d'autres les acides aminés pour aboutir à l'ammoniaque.

Cette division du travail ne peut être que l'œuvre d'une flore polymicrobienne. Ainsi, la tâche de la putréfaction est répartie entre plusieurs microbes; elle ne peut être accomplie que lorsque la multiplication de toutes les espèces nécessaires à la produire est favorisée par les microbes pathogènes. On conçoit dès lors facilement que la rupture d'un chaînon de cette chaîne

(1) WEINBERG et GINSBOURG, Recherches sur la putréfaction *in vivo*. Ces *Annales*, 39, 1925, p. 652-684.

microbienne entraîne l'arrêt des processus de putréfaction. Ainsi s'explique le fait que nous avons observé fréquemment, à savoir que le pus ou la sérosité provenant d'appendicites, même fortement putrides, ne provoquent que très rarement des lésions putrides chez le cobaye. La même constatation avait été faite par Guillemot, Hallé et Rist (1), au cours de leurs recherches sur les pleurésies putrides. Il est évident que certaines espèces microbiennes faisant partie de la flore du pus appendiculaire, injectées sous la peau ou dans le muscle du cobaye, n'y trouvent pas les conditions favorables à leur développement, et, par conséquent, ne peuvent contribuer à la reproduction des lésions putrides observées chez l'homme.

## VI. — Sérothérapie de l'appendicite.

Dès 1915, Guthrie (2) a préparé un sérum anti-*coli* qu'il a expérimenté dans le traitement de 22 cas d'appendicite aiguë ou non. Il prétend avoir obtenu de bons résultats par l'injection sous-cutanée de 20 cent. cubes de ce sérum. Pour prévenir la récurrence, il injectait aux malades, quelques jours après le sérum, un vaccin anti-*coli* (3). Comme des microbes autres que le *B. coli* peuvent jouer un rôle dans l'appendicite, il a conseillé de pratiquer la réaction de fixation avec le Pneumocoque, le Streptocoque, etc., pour utiliser, en cas de besoin, les sérums et les vaccins correspondants. L'auteur n'indique, ni le mode de pré-

(1) *Loc. cit.*

(2) GUTHRIE, Appendicitis treated with anticolon bacillus serum and vaccine. *Brit. Med. Journal*, 1915, p. 67.

(3) Signalons ici, en passant, qu'en se basant sur la fréquence des appendicites et des salpingites à colibacille, Louis Bazy a proposé de pratiquer une intradermo-réaction à tous les malades qui présentent des symptômes cliniques de ces infections. L'appendicite ou la salpingite peut paraître entièrement refroidie et, cependant, à l'opération, on peut constater des lésions en activité. Louis Bazy pratique une intradermo réaction avec un vaccin colibacillaire polyvalent. Si la réaction est positive, l'opération est retardée; le malade reçoit alors plusieurs injections de même vaccin et n'est opéré que lorsque l'intradermo réaction est devenue négative (*Soc. de Chirurgie de Paris*, 1919, p. 468 et *Bull. de l'Académie de médecine*, 3 mai 1928, p. 498-500).

La même pratique a donné à H. de Nabias de bons résultats (*Soc. de Chirurgie de Paris*, 18 juin 1924).

paration de son sérum, ni sa valeur antitoxique ou antimicrobienne.

L'idée d'employer le sérum antigangreneux dans le traitement de l'appendicite est venue à l'esprit de l'un de nous (Weinberg) dès la fin de la guerre (1). Dans un de ses travaux précédents, il a exposé comment, guidé par les recherches bactériologiques antérieures et par celles de notre laboratoire, il a été amené à penser que le sérum antigangreneux pouvait rendre service dans les appendicites aiguës gangreneuses ou non. Il a recommandé l'emploi de ce sérum à de nombreux chirurgiens, et ce fut Paul Delbet qui, le premier, l'appela pour traiter une fillette de quinze ans qui présentait une gangrène gazeuse de la paroi abdominale après appendicectomie; la jeune malade était dans un état comateux. Deux injections intraveineuses de sérum antigangreneux polyvalent (sérum mélangé) pratiquées à vingt-quatre heures d'intervalle eurent raison de l'infection. L'enfant a guéri.

Très peu de temps après, Weinberg a guéri un autre cas d'appendicite grave, toujours avec Paul Delbet et en recourant à la même thérapeutique. Notre regretté ami, encouragé par ces résultats, a continué à employer le sérum antigangreneux et a publié un certain nombre d'observations dont nous parlerons plus bas.

Depuis ces essais, l'emploi de sérum antigangreneux dans le traitement de l'appendicite s'est rapidement répandu; il est actuellement de pratique courante dans un grand nombre de services de chirurgie. Nous discuterons dans le paragraphe suivant les résultats obtenus. Disons tout de suite que certains

(1) Weinberg a demandé l'emploi du sérum antigangreneux non seulement dans l'appendicite, la péritonite, la fièvre puerpérale ainsi que dans toutes les interventions sur le tractus gastro-intestinal et les organes génitaux capables de provoquer la sortie des microbes anaérobies. Il a exposé ses idées dès la fin de la guerre dans ses conférences à l'*Institut Pasteur*, au *Congrès d'Hygiène Franco-Belge de Bruxelles* (1921) et dans celles qui furent faites dans différentes villes d'Europe et de l'Amérique du Sud. En outre, ces idées ont été consignées dans une série de publications dont les principales sont :

*Le sérum antigangreneux et son emploi en thérapeutique.*

1° *Journal Médical Français*, 12, février 1923;

2° *Archivos de Medicina Cirugia y Especialidades*, 12, n° 121, septembre 1923;

3° *Seuchenbekämpfung*, 2 et 3, 1927;

4° *Revue Franco-Russe de Médecine et de Biologie*, n° 3, 1925.



effets du sérum antigangreneux ont d'abord paru paradoxaux. Ainsi, on connaît des succès certains obtenus dans le traitement de cas d'appendicite dont la flore microbienne ne renfermait aucune des espèces anaérobies contre lesquelles est préparé le sérum antigangreneux. L'explication de ce fait a été donnée par Weinberg : les sérums qui rentrent dans la constitution du sérum antigangreneux polyvalent exercent une double action, par les anticorps spécifiques provoqués et aussi par les anticorps normaux qui se trouvent dans les sérums d'un grand nombre de chevaux.

On sait en effet que le sérum de cheval renferme une grande variété d'anticorps normaux. Les recherches de notre laboratoire ont montré que le sérum normal de cheval renferme des agglutinines et les antiferments anti-*sporogenes* (Weinberg et Séguin), des anti-hémolysines anti-*perfringens*, anti-staphylocoque (Weinberg et Nasta), des agglutinines pour le *B. ramosus* et l'entérocoque (Weinberg et Davesne), pour le *B. perfringens*, le *V. septique* et le *B. histolytique* (Weinberg et Barotte), et enfin des recherches toutes récentes ont mis en évidence le pouvoir anti-infectieux très net de ce sérum vis-à-vis du *B. coli* (Weinberg et Prévot).

Quelques sérums antigangreneux (sérum anti-*perfringens*, anti-histolytique, anti-*œdematiens* et anti-*sporogenes*) neutralisent à la dose de 1 cent. cube une dose certainement mortelle de culture de vingt-quatre heures en bouillon glucosé de *B. coli*. Quelquefois même, cet effet se manifeste encore avec 1/2, 1/4 et même 1/10 de cent. cube (anti-*perfringens* et anti-*V. septique*).

Bien entendu, le pouvoir antitoxique et anti-infectieux du sérum normal est beaucoup moins actif que celui des sérums spécifiques préparés par des injections répétées d'antigènes correspondants ; mais il ne faut pas oublier qu'il suffit, dans certains cas, d'aider légèrement l'organisme pour qu'il triomphe dans sa lutte contre l'infection ou l'intoxication. Ainsi s'éclaire, à la lumière des découvertes nouvelles, l'effet « paraspécifique » des sérums antigangreneux dans le traitement de l'appendicite.

D'autre part, Weinberg et Ginsbourg ont montré qu'il suffit souvent de neutraliser le microbe dominant le plus pathogène d'une association microbienne pour aider très efficacement l'organisme dans sa lutte contre l'infection. Ils ont donné à ce

mode de traitement le nom de traitement cataxique. Ce traitement cataxique est des plus nets dans certains cas d'appendicite à flore polymicrobienne complexe. En voici un exemple des plus démonstratifs :

Il s'agit d'un cas d'appendicite à froid observé chez un sujet de trente-deux ans, opéré par le D<sup>r</sup> Lascombe dans d'excellentes conditions, c'est-à-dire alors que le malade ne présentait aucun symptôme clinique inquiétant.

A l'opération, on a trouvé un appendice long de 8 centimètres environ, légèrement tuméfié, libre d'adhérences. Sa muqueuse était congestionnée dans son tiers inférieur, son contenu était légèrement sanguinolent et renfermait du pus et une petite quantité de matières fécales. Les frottis de pus appendiculaire ont montré qu'il s'agissait d'un cas grave puisqu'on y trouvait un très grand nombre de bacilles (sporulés ou non) se colorant par la méthode de Gram ; à l'ultramicroscope, on a constaté également la présence d'un nombre considérable de spirochètes dans le pus de l'appendice.

L'étude bactériologique a permis d'isoler dans ce cas six espèces microbiennes différentes : une non pathogène (Entérocoque) et cinq pathogènes (*B. perfringens*, *B. sporogenes*, *B. ramosus*, *Streptococcus putridus*, *B. coli*). De tous ces microbes, les plus virulents se sont montrés le *B. perfringens*, le *B. sporogenes* et le *B. coli* : ils tuaient, tous les trois, le cobaye en provoquant chez lui la formation de lésions caractéristiques.

Malgré la résection de l'appendice, l'état du malade s'est beaucoup aggravé après l'opération. Sa température se maintint pendant trois jours entre 39° et 40°. Après deux injections massives (100 cent. cubes) de sérum antigangreneux (mélange des quatre sérums anti-*perfringens*, anti-*sporogenes*, anti-*V. septique*, anti-*œdematiens*) faites à vingt-quatre heures d'intervalle, l'état général s'est rapidement amélioré ; sa température a commencé à baisser pour redescendre au bout de quatre jours à 37°3.

Il est évident que, dans ce cas, le sérum antigangreneux, en paralysant l'action des deux anaérobies les plus pathogènes (le *B. perfringens* et le *B. sporogenes*) et en affaiblissant celle du *B. coli*, a permis à l'organisme de lutter contre ce dernier et

contre les autres espèces moins pathogènes de l'association microbienne qui a causé l'infection.

Guidés par les résultats de nos recherches bactériologiques, nous avons cherché à modifier la composition du sérum polyvalent destiné à traiter l'appendicite. Ainsi, nous avons supprimé le sérum anti-*œdematiens* et nous le remplaçons par le sérum anti-colibacillaire que notre laboratoire a réussi à préparer. Ce sérum est le plus actif qu'on ait obtenu jusqu'à présent : il suffit de 1/75 de cent. cube pour neutraliser une dose mortelle de culture de *B. coli*.

Nous avons également préparé un sérum anti-*ramosus* et un sérum anti-entérocoque. Le sérum anti-*ramosus* agglutine à 1 p. 1.000, le sérum anti-entérocoque agglutinait à 1 p. 8.000.

L'appendicite étant une affection à flore microbienne très variable, il est impossible de préparer un sérum actif à la fois contre toutes les espèces aérobies ou anaérobies qui pourraient jouer éventuellement un rôle dans son évolution. Mais nous croyons que l'on obtiendra le maximum de bons résultats avec le mélange composé de sérums anti-*perfringens*, anti-V. septique, anti-histolytique, anti-*sporogenes*, anti-*coli* et d'un sérum anti-microbien polyvalent préparé sur le cheval contre plusieurs espèces microbiennes secondaires (*Ramosus*-Entérocoque-Streptocoque anaérobie ; *B. anaérobie* Gram négatif) qui donnera le maximum de résultats, étant donné les effets déjà obtenus par le mélange récemment préparé (sérum antigangreneux polyvalent + sérum anti-*coli* + mélange sérum anti-*ramosus* et anti-entérocoque).

Il est bien entendu que dans l'appendicite comme dans la gangrène gazeuse l'effet du sérum n'est radical qu'après ablation des foyers infectés. Il s'agira donc, soit de désintoxiquer le malade, soit de lutter contre la péritonite ou quelque autre complication de l'appendicectomie.

Comme nous l'avons déjà dit, l'emploi du sérum antigangreneux dans le traitement de l'appendicite est devenu de pratique courante dans un grand nombre de services de chirurgie. Malgré cet emploi très répandu, il y a relativement peu de statistiques publiées, car beaucoup de chirurgiens considèrent déjà ce traitement comme banal et ne jugent pas nécessaire de publier leurs observations.

Cependant, depuis les premiers essais de Weinberg et Delbet, un assez grand nombre d'observations ont été publiées, et on peut se rendre compte de la valeur de la sérothérapie dans l'appendicite.

On trouvera ces observations dans les publications de Paul Delbet (1920), Cotte (1921), Bérard, Santy et Gelas (1921), Petit-Dutaillis (1922), Ch. Mathieu (1923), Rakovatz (1923), Michel et Mathieu (1924). Il s'agissait, dans les cas de ces auteurs, de formes gangreneuses très graves où l'action du sérum a été manifeste (1).

Ainsi, pour montrer la gravité de ces cas, prenons quelques passages de la thèse de Rakovatz qui a réuni, dans le service du professeur Michel à Nancy, 20 cas d'appendicite gangreneuse traités par le sérum antigangreneux. « Sur ce nombre, 11 malades ont subi l'intervention au troisième, quatrième, cinquième et même huitième jour au moment où l'infection gangreneuse se trouvait en pleine évolution avec sphacèle des tissus, perforation et péritonite consécutives. Dans d'autres cas où l'on a pu intervenir au bout des quarante-huit premières heures, il s'agissait de lésions tellement graves que l'on peut dire qu'il s'agissait de formes toxiques d'emblée. L'existence chez ces malades de la perforation et du sphacèle sitôt établie, l'existence de la péritonite sans organisation de défense locale démontrent que dans ces cas la toxicité l'emporte sur l'infection et que par cette exaltation de la virulence, par cette toxi-

(1) Voici quelques indications bibliographiques qui se rapportent aux citations que nous venons de faire.

PAUL DELBET, Sérothérapie de l'appendicite par le sérum antigangreneux de Weinberg. *Presse Médicale*, 1920, p. 750-784.

COTTE et BÉRARD, Sérothérapie antigangreneuse dans les interventions pour appendicite gangreneuse. *Société de Chirurgie de Lyon*, 12 mai 1921 (In *Presse Médicale*, 1921, p. 403).

SANTY, Gangrène du membre inférieur au cours d'une appendicite aiguë. *Soc. de Chirurgie de Lyon*, 29 novembre 1923 (*Presse Médicale*, 1923, p. 1065).

PETIT-DUTAILLIS. In WEINBERG, Le sérum antigangreneux et son emploi en thérapeutique. *Journal Médical Français*, février 1923.

MICHEL et MATHIEU, La sérothérapie antigangreneuse dans les infections péritonéales graves. *Revue de Médecine de l'Est*, 15 juillet 1923. Appendicite gangreneuse et sérothérapie. *Soc. Méd. de Nancy*, 14-26 mai 1924 (*Presse Médicale*, 1924, p. 532).

RAKOVATZ. *Thèse de Nancy*, 1923.

G. MICHEL, De la sérothérapie antigangreneuse dans le traitement de l'appendicite gangreneuse. Livre Jubilaire offert au professeur P. Forgue, novembre 1927. De la sérothérapie antigangreneuse dans le traitement de l'appendicite gangreneuse. *Bruxelles Medical*, 8 et 12 juin 1924.



cité thrombosante et nécrosante, le processus gangreneux se voit établi de façon rapide. Dans le premier comme dans le deuxième groupe, on voit que, chaque fois que l'on est intervenu tôt ou tard, on s'est trouvé devant l'infection établie, devant le processus gangreneux déclaré; d'autre part, l'analyse des symptômes que présentaient généralement les malades, tels que mollesse et rapidité du pouls, la dissociation entre le pouls et la température, dyspnée, facies grippé, terreux, gris, plombé, excavation des yeux, nez refroidi et pincé, refroidissement des membres, sueurs froides, vomissement, diarrhée verdâtre et possibilité d'une syncope mortelle à chaque instant, sont très démonstratifs, et il n'est pas permis de douter qu'il s'agissait là de malades fortement intoxiqués. Alors on se trouvait devant des malades qui présentaient une toxi-infection appendiculaire non tout au début, où une intervention, un enlèvement du foyer infecté et infectant, aurait pu supprimer le mal, mais par contre devant des cas où l'exaltation des germes des anaérobies et les processus destructeurs gangreneux s'étaient établis, et l'organisme, sous les coups de l'intoxication, était mis en défaillance ». Cette citation décrit parfaitement l'aspect clinique des malades traités.

Parmi les auteurs qui ont donné quelques indications précises sur les résultats obtenus par l'emploi du sérum antigangreneux dans le traitement de l'appendicite, citons en particulier Paul Delbet qui, sur 13 cas dont 8 désespérés, a obtenu 12 guérisons; Michel et Mathieu, qui sur 35 cas d'appendicites gangreneuses, ont obtenu 32 succès et E. Foisy (1) qui sur 7 cas d'appendicite gangreneuse obtint 6 guérisons. Les autres auteurs n'ont publié que des observations isolées.

Un chirurgien du Val-de-Grâce, (Clavelin (2)), a traité avec succès par la sérothérapie associée à l'acte opératoire 40 cas d'appendicite aiguë, dont 10 gangreneux avec perforation, 5 perforés avec abcès enkystés, 10 putrides, 11 aigus avec adhérences. Le sérum qu'il a employé est celui de Vincent et Stodel qui est préparé par l'injection au cheval de 21 espèces aérobies et anaé-

(1) *Arch. Méd.-Chir. Province*, 1924, n° 1. Cet auteur a utilisé le sérum de Vincent et Stodel.

(2) CLAVELIN. *Bull. et Mem. de la Société Nationale de Chirurgie*, 1, 1925, p. 567-574.

robies. Vincent et Stodel n'ont jamais donné d'indications précises sur la valeur antitoxique et anti-infectieuse de leur sérum vis-à-vis de chacune des espèces contre lesquelles il est préparé.

A l'étranger, il n'y a guère qu'en Amérique (Jennings, 1923) qu'on ait utilisé le sérum antigangreneux dans le traitement de l'appendicite ou de la péritonite qui suit l'appendicectomie et encore s'agissait-il d'un sérum antigangreneux monovalent.

Avant l'injection du sérum, Jennings emploie une technique très simple pour se rendre compte si le *B. perfringens* a joué un rôle dans l'infection de l'appendicite qu'il vient de réséquer. Il injecte une goutte de pus suspect provenant de l'appendice ou du péritoine dans le foie du cobaye. L'animal est sacrifié trois minutes après; son cadavre est mis à l'étuve et on fait les coupes du foie au bout de deux heures. S'il y a des *B. perfringens* sur les coupes, on injecte, par voie intraveineuse, des doses massives de sérum anti-*perfringens* (100 et 200 cent. cubes). Jennings est allé jusqu'à injecter à un même malade 970 cent. cubes en vingt-quatre heures.

Enfin, nous devons mentionner ici une statistique personnelle inédite. Il s'agit des essais sérothérapiques faits au cours des quatre dernières années par l'un de nous (Weinberg) dans de nombreux cas d'appendicite aiguë opérés par le Dr Jacquemin dans une maison de santé privée. Il a été entendu que le sérum antigangreneux serait injecté aux malades à la fin de l'opération, et seulement dans les cas où le chirurgien trouverait des lésions très graves au niveau ou autour de l'appendice. Le mélange des sérums antigangreneux monovalents (sérum anti-*perfringens* : 40 cent. cubes, sérum anti-*sporogenes* : 20 cent. cubes, sérum anti-V. septique : 10 cent. cubes, sérum anti-*œdematiens* : 10 cent. cubes (1), sérum anti-histolytique : 10 cent. cubes) à la dose de 90 cent. cubes était injecté trois jours de suite; quelquefois, on se contentait d'une seule ou de deux injections, lorsque l'état de la malade paraissait très amélioré dès la première ou la deuxième injection. Dans les cas très graves et surtout lorsque le péritoine était touché, une partie du sérum a été versée dans la cavité péritonéale, une autre était injectée sous la peau.

(1) Au cours de l'année dernière, le sérum anti-*œdematiens* fut remplacé dans ce mélange par le sérum anti-*coli*.

Le sérum a été utilisé dans 44 cas d'appendicite gangreneuse et dans 52 cas d'appendicite grave aiguë, mais non gangreneuse. Tous les cas d'appendicite aiguë traités par le sérum ont été guéris, mais nous n'en tiendrons pas compte, étant donné que pour de nombreux chirurgiens ces cas doivent toujours guérir par simple intervention chirurgicale.

Nous sommes cependant certains que la guérison d'un certain nombre de ces cas d'appendicite aiguë non gangreneuse est due au sérum, étant donné que leur flore microbienne renfermait un ou plusieurs anaérobies pathogènes.

Les chirurgiens savent très bien que dans les appendicites gangreneuses on observe toujours un pourcentage assez élevé d'issues fatales. Sur les 44 cas d'appendicite de ce dernier type nous avons enregistré 2 cas mortels.

Tous ces cas d'appendicite gangreneuse étaient polymicrobiens : 9 cas à 2 microbes, 15 à 3 microbes, 7 à 4, 10 à 5, 2 à 6 et enfin 1 cas à 7 microbes. Il est intéressant de noter que, sur 42 cas guéris, 26 renfermaient dans leur flore microbienne des anaérobies pathogènes : 23, le *B. perfringens*; 1, le *V. septique*; 1, le *B. histolytique*; 1, le *V. septique* et le *B. histolytique*. Il est donc difficile de ne pas admettre que dans ces cas le sérum antigangreneux n'ait pas agi d'une façon spécifique.

Et il se trouve justement que la flore microbienne de 2 cas mortels (cas 111 et cas 125) ne renfermait aucun des microbes anaérobies contre lesquels était préparé notre sérum. Dans le premier cas, le *B. coli* était associé au *B. mesentericus*, au streptocoque et à un bacille anaérobie ne se colorant pas par la méthode de Gram et peu pathogène; dans le second, en dehors du *B. coli*, on a isolé un *Fusobacterium biacutum* et un petit bacille ne se colorant pas par la méthode de Gram (probablement *N. sp.*). Dans les deux cas, les *B. coli* isolés étaient pathogènes et leur virulence a été certainement renforcée par les microbes associés. Nos recherches expérimentales sur les associations du *B. coli* nous permettent de faire cette hypothèse. Il n'est donc pas étonnant que nous ayons échoué dans ces 2 cas où a été employé un mélange de sérums antigangreneux qui ne renfermait pas encore à cette époque de sérum anti-*coli*.

Malgré les nombreux résultats favorables, certains chirurgiens se sont prononcés contre l'emploi du sérum antigangre-

neux dans l'appendicite. Nous ne discuterons pas l'opinion de ceux qui sont adversaires de cette thérapeutique par principe, sans apporter de faits précis. Si maintenant nous examinons les observations qui rapportent les échecs de cette sérothérapie, nous constatons que, dans la relation de ces cas, il manque des indications bactériologiques, ou des précisions sur le mode d'administration du sérum, ou bien le nombre des cas traités est minime et ne justifie pas les conclusions des auteurs. Ainsi, dans le travail de M. Oudard et M. Couraud (1) qui porte sur 283 cas dont 82 cas d'appendicite aiguë, le sérum antigangreneux n'a été employé que deux fois, et dans un des cas la flore microbienne ne renfermait que du *B. coli*.

Dans le cas rapporté par R. Bonnamy (2), d'un malade qui, à la suite d'une appendicectomie, a présenté plusieurs foyers gangreneux métastatiques, et a succombé malgré l'emploi du sérum antigangreneux, il aurait été intéressant d'avoir l'examen bactériologique, et aussi de savoir exactement les doses de sérum qui avaient été injectées.

Il serait très désirable que les chirurgiens qui ont essuyé des échecs dans le traitement de l'appendicite par le sérum antigangreneux publient leurs observations avec le résultat de l'étude bactériologique de l'appendice réséqué et, s'il y a lieu, de l'exsudat péritonéal, en indiquant en même temps le mode d'emploi du sérum.

Il est hors de doute qu'un certain nombre d'échecs sont dus non pas à l'injection du sérum antigangreneux, mais à l'emploi du sérum tout court. Il ne faut donc pas mettre sur le compte du sérum antigangreneux les accidents mortels d'origine anaphylactique.

Ce sérum doit être employé avec toutes les précautions anti-anaphylactiques. Il ne faut pas oublier que nombreux sont les individus n'ayant jamais reçu de sérum qui réagissent très violemment à la première injection d'un sérum quelconque. Le meilleur moyen d'éviter les accidents sériques ou de ne provoquer que des phénomènes anaphylactiques de peu d'importance consiste à injecter du sérum dans le péritoine immédiatement avant sa suture. Si l'on choisit une autre voie (sous-cutanée

(1) OUDARD et COURAUD. *Soc. de Chir de Paris*, 7 mai 1925.

(2) BONNAMY. *Société des Chirurgiens de Paris*, 1<sup>er</sup> avril 1927.



ou intraveineuse) il faut injecter le malade alors qu'il est encore sous l'influence du narcotique.

Plusieurs chirurgiens ne croient pas aux effets du sérum antigangreneux, par ce qu'il n'agirait pas dans l'appendicite d'une façon spécifique. Nous-mêmes avons pensé, au début de nos recherches, que le sérum antigangreneux agirait efficacement dans une proportion beaucoup moindre de cas. Ce n'est que dans l'étude approfondie de la flore microbienne des appendicites très graves et dans l'action thérapeutique « para-spécifique » des sérums normaux et des sérums antigangreneux que nous avons trouvé l'explication de leur action heureuse dans un si grand nombre de cas.

Nous avons renforcé l'efficacité de ce sérum en remplaçant le sérum anti-*œdematiens* par le sérum anti-*coli* (1).

D'autre part, les bons effets du sérum polyvalent préparé ainsi par le mélange de plusieurs sérums monovalents s'expliquent par le phénomène de la synergie des anticorps décrit par Weinberg et Barotte (2). Ils ont en effet montré que les anticorps qui se trouvent en petite quantité dans les sérums normaux ou non spécifiques renforcent d'une façon considérable l'effet des anticorps correspondants du sérum spécifique monovalent qui rentre dans la composition du sérum polyvalent. Ainsi, le sérum polyvalent est relativement beaucoup plus actif vis-à-vis d'une dose mortelle d'une culture de *B. perfringens* que le sérum monovalent correspondant.

Nous avons constaté tout récemment que l'action du sérum polyvalent vis-à-vis du *B. coli* est identique. Notre sérum anti-*coli* neutralise au 1/50-1/75 une dose mortelle d'une culture de *B. coli*. Dilué au 1/6 avec une quantité égale de chacun des cinq sérums antigangreneux (sérum anti-*perfringens*, anti-V. septique, anti-*sporogenes*, anti-*œdematiens*, anti-histolytique), il est encore actif à 1/150-1/250, ce qui veut dire que son

(1) Nos recherches sur le sérum anti-*coli* sont résumées dans trois notes suivantes :

WEINBERG et PRÉVOT. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 97, 1927, p. 164; 98, 1928, p. 1209 et 99, 1928, p. 569.

Avec ce sérum, le Dr Papin, chirurgien de l'hôpital Saint-Joseph, a guéri, il y a quelques mois, une malade atteinte de pyélonéphrite grave.

(2) WEINBERG et BAROTTE, De la synergie des anticorps. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 97, 1928, p. 1326; *C. R. de l'Académie des Sciences*, 185, 8 août 1927; *C. R. de la Soc. de Biol.*, 98, 1928, p. 562; *Annales de l'Institut Pasteur*, 42, 1928, p. 619-641.

action peut être renforcée par ce mélange de trois à cinq fois.

Loin de nous la pensée que notre sérum, même employé très judicieusement et avec toutes les précautions anaphylactiques, se montre très actif dans tous les cas d'appendicite. Il se trouvera toujours des cas où la flore renfermera exceptionnellement un microbe très pathogène contre lequel le sérum se montrera inactif. Il en est de même pour certains cas de gangrène gazeuse où la flore renferme un streptocoque très virulent ou une souche exceptionnellement virulente de *B. fallax* ou de *B. ærofætidus*, habituellement peu pathogène.

Mais dans la majorité des cas le sérum polyvalent que nous avons préparé est actif, parce qu'il agit d'une façon spécifique sur les espèces les plus pathogènes et les plus fréquentes de la flore appendiculaire.

Notons, pour terminer, que notre sérum polyvalent pourrait rendre éventuellement service dans le traitement préventif de certains cas d'appendicite comme le prouve l'observation suivante dont le résumé nous a été communiqué par notre confrère et ami le Dr Pierrot (1) :

Ce dernier fut appelé dans la soirée du dimanche 12 février auprès de M<sup>me</sup> M..., tombée malade avec des symptômes d'indigestion, vomissements, douleurs de ventre, à la suite d'un repas trop abondant, alors que depuis quelques jours elle souffrait de troubles dyspeptiques. La malade reste couchée dimanche, lundi et mardi, avec des vomissements continuels. Elle se décide à appeler le Dr Pierrot le mardi après-midi (14 février). On trouve le ventre ballonné, très douloureux, avec une douleur vive un peu au-dessus du point de Mac Burney. Rien à l'examen gynécologique. La malade présente en même temps des vomissements, de la constipation; sa température est de 39°. La malade refusant d'aller à l'hôpital et ses moyens ne lui permettant guère de se soigner dans une maison de santé, le médecin traitant se décide, sur notre conseil, à pratiquer le soir même une injection sous-cutanée de 60 cent. cubes de sérum antigangreneux polyvalent. Dès le lendemain matin, la température descend à 37°5 et l'état général s'améliore, mais les douleurs de ventre persistent. Malgré l'application d'une vessie de glace, la température recommence lentement à s'élever pour remonter le vendredi matin à 38°5. On pratique une nouvelle injection de 60 cent. cubes de sérum antigangreneux dans la soirée du vendredi. La température tombe définitivement : le lendemain matin elle est de 37°9, le soir à 37°6 et redevient normale en trois jours.

La majorité des chirurgiens hésitent à opérer à chaud une

(1) WEINBERG, Refroidissement de l'appendicite aiguë par le sérum antigangreneux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 98, 1928, p. 752.

appendicite aiguë datant de quelques jours. Il serait prudent dans ces cas d'essayer de désintoxiquer le malade, de le « refroidir » par des injections de sérum antigangreneux et d'opérer ensuite, c'est-à-dire dans des conditions beaucoup plus favorables pour l'issue de l'intervention chirurgicale.

### Conclusions.

1° Les travaux sur la flore microbienne de l'appendicite appartiennent à trois époques différentes. Dans la première, on a isolé dans l'appendicite surtout des microbes aérobies; dans la seconde, commencée avec Veillon et ses collaborateurs, on a attribué le rôle primordial dans l'évolution de cette infection aux microbes anaérobies, en négligeant ou en reléguant au second plan les microbes aérobies; enfin, dans la troisième période, que nous considérons comme contemporaine, on a cherché à établir, aussi exactement que possible, la part qui revient à chaque germe qui entre dans la composition de la flore souvent très complexe de l'appendicite. Bien entendu, quelques auteurs de la première période signalent la présence de microbes anaérobies, comme d'autres de la deuxième période signalent celle d'espèces aérobies; mais les anaérobies des premiers auteurs, comme les aérobies des seconds, sont pour la plupart insuffisamment identifiés, et leur importance relative dans l'évolution de la maladie est mal définie.

2° Les données que nous consignons dans ce mémoire reposent sur l'étude de la flore microbienne de plus de 200 cas d'appendicite aiguë, dont un tiers environ appartient à la forme gangreneuse et les deux tiers à la forme suraiguë ou aiguë, compliquée ou non de péritonite : 160 cas sont analysés dans notre travail; 50 autres ont été étudiés au laboratoire avant ce travail fait en commun; une quinzaine depuis la rédaction de ce mémoire.

3° Contrairement à quelques auteurs qui se sont occupés avant nous de la même question, nous considérons que l'appendicite aiguë sans microbes dans la cavité appendiculaire est tout à fait exceptionnelle. Une seule fois, nous n'avons pas trouvé de microbes libres dans le pus d'une appendicite aiguë. Dans ce

cas, l'infection a évolué très rapidement vers la guérison, et, au moment de la résection de l'appendice, les microbes étaient déjà englobés et pour la plupart digérés par les leucocytes.

4° Il n'existe pas toujours de parallélisme entre la gravité apparente des symptômes cliniques et l'intensité des lésions de l'appendice réséqué. On peut trouver des lésions peu marquées chez des malades à l'état fébrile et présentant les signes cliniques caractéristiques de l'appendicite aiguë; d'autre part, on est quelquefois surpris de trouver des lésions graves, avec une flore microbienne très pathogène, dans l'appendice de malades « refroidis ».

5° L'appendicite aiguë est rarement causée par un seul microbe; le plus souvent, sa flore est polymicrobienne. Dans la majorité des cas (deux tiers), elle est composée de 2 ou de 3 microbes, mais elle peut compter 4, 5, 6 et même 7 espèces microbiennes différentes.

6° Les cas monomicrobiens ont été tous causés, dans notre statistique, par des microbes aérobies.

7° Tous les microbes de la flore intestinale peuvent éventuellement se rencontrer dans celle de l'appendicite. Parmi les aérobies, les plus fréquents sont : *B. coli* (87 p. 100), l'Entérocoque (30 p. 100), *B. proteus*, staphylocoque, streptocoque, *B. mesentericus*, *B. subtilis* (9 p. 100), Tétragène, *B. pyocyanique*, *B. de Morgan* (4 à 2 p. 100); parmi les aérobies : *B. perfringens* (30 p. 100), *B. ramosus* (10 p. 100), Bacilles Gram négatif (39 p. 100), cocci-anaérobies (18 p. 100). En dehors du *B. perfringens*, la flore de l'appendicite peut renfermer quelquefois d'autres anaérobies de la gangrène gazeuse : *V. septique*, *B. histolytique*, *B. fallax*, *B. sporogenes*, *B. bifermentans*, etc.

8° Les microbes aérobies se retrouvent aussi bien dans la forme gangreneuse de l'appendicite que dans la forme non gangreneuse.

Les microbes anaérobies sont presque constants dans la forme gangreneuse; le total des microbes anaérobies rencontrés dans l'appendicite gangreneuse est de beaucoup supérieur à celui trouvé dans les formes aiguës non gangreneuses.

9° A l'encontre de ce qui se passe pour les traumatoses, dont l'évolution gangreneuse et putride est causée, dans la plupart



des cas, par une seule espèce anaérobie protéolytique, le *B. sporogenes*, l'appendicite gangreneuse est due le plus souvent à l'interaction de différentes espèces microbiennes. Chacune de ces associations est capable, par l'action commune des germes qui entrent dans sa composition, de produire une histolyse putride des différentes couches de la paroi appendiculaire. Presque toujours, ces associations comprennent une ou plusieurs espèces anaérobies (surtout les bacilles anaérobies Gram négatif).

Il existe cependant des cas authentiques, très rares d'ailleurs, d'appendicite gangreneuse ou d'appendicite putride sans gangrène, dont la flore renferme uniquement des germes aérobie.

10° Les anaérobies très pathogènes se rencontrent souvent dans la forme aiguë non gangreneuse de l'appendicite; leur présence ne provoque donc pas nécessairement la nécrose ou la putridité.

11° Quelles que soient les conditions qui favorisent l'entrée en scène des espèces anaérobies pathogènes au cours de l'appendicite, leur intervention modifie l'évolution et aggrave le pronostic de cette infection.

12° On trouve très rarement des spirilles ou des spirochètes dans le pus appendiculaire; une seule fois ces derniers étaient très abondants, associés d'ailleurs à plusieurs autres espèces microbiennes, aérobie et anaérobies.

13° Au cours de cette étude, il a été isolé plusieurs espèces microbiennes nouvelles : *B. reptans*, *B. ukili*, *Fusobacterium biacutum*, quelques espèces anaérobies Gram négatif; ces microbes, quoique peu pathogènes, jouent, cependant, un rôle dans l'évolution de l'appendicite.

14° Les combinaisons réalisées par les différentes associations sont d'autant plus variées que la flore devient plus complexe. Mais l'examen de ces diverses associations permet de constater la fréquence extrême de l'association *B. coli* + *B. perfringens*, qui, renforcée ou non par la présence d'autres espèces aérobie ou anaérobies, a été rencontrée dans 31 cas sur 160. De même, l'association de l'Entérocoque au *B. coli*, renforcée ou non par d'autres espèces microbiennes, a été constatée dans 41 cas.

15° Comme il est difficile de reproduire l'appendicite chez le lapin, seul animal de laboratoire possédant un appendice, nous

avons été réduits à juger du rôle joué par différentes espèces microbiennes dans la pathogénie de cette infection par la gravité des lésions expérimentales qu'elles provoquent chez d'autres animaux. Ces expériences montrent que le rôle primordial dans la pathogénie de l'appendicite appartient au *B. coli* et au *B. perfringens*. Quelques autres microbes pathogènes aérobies ou anaérobies, mentionnés au cours de ce travail, sont également très dangereux, mais ils font rarement partie de la flore de l'appendicite.

16° Les microbes très peu pathogènes de la flore appendiculaire jouent souvent un rôle très important dans la pathogénie ou l'évolution de l'appendicite, comme le montrent les expériences sur les interactions microbiennes que nous avons exposées dans le chapitre V de ce mémoire. Ils exaltent la virulence des microbes avec lesquels ils sont associés. Les microbes pathogènes exaltés favorisent à leur tour la multiplication de ces germes secondaires qui prennent part au processus morbide surtout par leurs propriétés fermentaires.

17° Comme la gangrène gazeuse, l'appendicite doit être traitée à la fois par l'intervention chirurgicale et par le sérum. Le chirurgien doit enlever le foyer infecté (réséquer l'appendice) et juguler l'intoxication par l'injection de sérum spécifique qui hâtera en même temps la résorption des lésions péri-appendiculaires (péritonite).

18° L'appendicite étant une infection polymicrobienne à associations microbiennes extrêmement variables, il est impossible de préparer un sérum actif à la fois contre tous les germes pathogènes qui peuvent jouer un rôle important dans la genèse de cette infection.

Il est cependant possible, dans la plupart des cas, de lutter contre cette maladie, en utilisant un sérum polyvalent préparé par le mélange de sérums monovalents actifs contre les espèces pathogènes les plus fréquentes de sa flore microbienne.

En pratiquant ainsi le traitement cataxique, c'est-à-dire en brisant l'association microbienne, cause de la maladie, par la neutralisation des germes les plus dangereux, on permet à l'organisme de lutter contre les microbes peu pathogènes d'ordre secondaire.

19° Notre expérience personnelle et les résultats obtenus

par de nombreux chirurgiens ont montré l'action très souvent bienfaisante du sérum antigangreneux dans le traitement de l'appendicite.

Le mode d'action de ce sérum (anti-appendicite) est complexe : il agit par ses anticorps spécifiques et aussi par les anticorps qui se trouvent normalement dans le sérum de cheval et dont l'effet thérapeutique est renforcé par le phénomène de la synergie, qui se manifeste chaque fois qu'on mélange des sérums monovalents.

Cette action est devenue encore plus efficace depuis que nous avons remplacé dans le mélange de sérums antigangreneux le sérum anti-*œdematiens* par le sérum anti-*coli*. Nous y avons ajouté quelquefois du sérum anti-*ramosus* et anti-entérocoque. Dorénavant, les sérums anti-entérocoque et anti-*ramosus* monovalents seront remplacés par un sérum polyvalent anti-microbien, préparé par l'injection des microbes peu pathogènes les plus fréquents (Entérocoque, *B. ramosus*, Bacilles Gram négatif anaérobies).

20° En présence d'un cas très grave d'appendicite, il est urgent d'injecter au malade 60 à 80 cent. cubes de sérum, en prenant toutes les précautions anti-anaphylactiques. Si l'opération est pratiquée immédiatement, l'injection de sérum doit être faite à la fin de l'intervention chirurgicale, lorsque le malade est encore sous l'influence du narcotique. Dans tous les autres cas, le sérum ne doit être injecté que si le chirurgien a trouvé, au moment de l'opération, des lésions graves d'appendicite ou de péri-appendicite que l'examen clinique du malade ne permettait pas de prévoir. En cas de lésions de péritonite, il est utile d'injecter une partie du sérum dans la cavité abdominale, avant la suture du péritoine.

21° Enfin, le sérum que nous avons préparé peut être utilisé dans les cas d'appendicite où le chirurgien, pour une raison quelconque, juge plus prudent de ne pas intervenir immédiatement.

L'observation que nous avons citée plus haut nous permet de croire, qu'employé dans ces sortes de cas, le sérum pourra désintoxiquer le malade et permettre au chirurgien d'opérer au moment voulu dans de bonnes conditions.

(Paris, juillet 1928.)

## RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA PATHOGÉNIE DU CHOLÉRA

par le Docteur P. ZDRODOWSKI,  
Professeur à la Faculté de Médecine de Bakou,  
Directeur de l'Institut microbiologique d'Azerbaïdjan.

### I. — L'entérotropisme des vibrions cholériques et de leur protéide.

Le problème pathogénique du choléra a été récemment l'objet d'une revision complète, depuis les recherches expérimentales publiées par Sanarelli dans ces *Annales* (1919-1924).

L'importance, démontrée par cet auteur, de la mobilisation des microbes de sortie au cours des infections nous permet finalement de nous orienter dans l'interprétation de plusieurs processus morbides, à siège intestinal, et de comprendre leur tableau bactériologique, parfois très compliqué.

En outre, le mécanisme pathogénique de l'algidité cholérique, ainsi qu'il a été expliqué par le savant italien, et qui se manifeste dans l'organisme comme une réaction anaphylactoïde dans des conditions spéciales de sensibilisation microbienne, nous amène à saisir l'importance des phénomènes anaphylactoïdes d'origine microbienne dans les processus pathologiques en général.

Étant donné l'importance de ces conceptions nouvelles, nous avons entrepris, dès 1923, une série de recherches et d'expériences dans le but d'une vérification des principaux résultats obtenus par Sanarelli sur la pathogénie du choléra et pour éclaircir, selon les vues de cet auteur, d'autres problèmes concernant la pathogénie des infections de l'appareil digestif.

On sait que, d'après Sanarelli, les vibrions cholériques, une fois pénétrés dans l'organisme par voie parentérale, montrent une localisation élective intestinale et provoquent chez les animaux d'expérience une entérite de variable intensité.

D'après cet auteur, l'infection cholérique présenterait les



phases suivantes : d'abord, l'infection parentérale déterminerait une vibrionémie transitoire; ensuite, il y aurait une concentration et une multiplication de vibrions dans l'épaisseur des parois intestinales, et, enfin, les vibrions seraient déversés dans le canal digestif et éliminés par cette voie.

L'infection intestinale aurait toujours lieu par la voie sanguine. La théorie, généralement admise, de l'infection entérogène à la suite d'un « avalement de vibrions » doit être abandonnée. Les vibrions ne peuvent franchir la barrière gastrique, dont l'acidité exerce une action délétère sur ces microbes.

La pathogénie du choléra résulte, donc, comme relevant de la propriété entérotrope des vibrions, ainsi qu'il a été démontré par le savant italien.

Cette conception a été d'ailleurs complètement confirmée par les travaux successifs de Masaki (1922), Golowanoff (1922), Klukin et Vygodtschikoff (1925), Ascione (1926) et d'autres auteurs.

Dans nos recherches sur les lapins, faites en collaboration avec le Dr H. Brenn (1923-1924) (1), nous avons obtenu des résultats identiques à ceux de Sanarelli, en ce qui concerne l'entérotropisme typique des vibrions cholériques. Nous avons constaté que l'injection de vibrions dans le péritoine ou dans les veines est toujours suivie, à court délai, par une décharge de ces germes dans le contenu intestinal. Parfois on les rencontre ici en grande quantité et en culture presque pure. Chez les lapins jeunes de 600 à 1.000 grammes, l'injection intraveineuse provoque aussi une légère vibrionémie, mais chez les lapins adultes, plus résistants, on observe toujours une élective, caractéristique et constante localisation intestinale.

Ces injections vibrioniennes, par voie parentérale, chez les lapins, ont toujours produit, dans nos expériences, une entérite d'intensité variable. Ce processus morbide, comme il a déjà été démontré par Sanarelli, peut être provoqué par des vibrions vivants aussi bien que par des vibrions tués à 60°.

Mais si l'on injecte ces vibrions, vivants ou morts, dans le péritoine ou dans les veines de lapins immunisés, ou bien si on

(1) Zur Pathogenese der Cholera. *Centralblatt f. Bakt.*, Orig., Bd 91, 1925. S. 135.

les injecte à des lapins neufs, avec une certaine quantité de sérum anticholérique (de lapin), la recherche bactériologique pratiquée à l'autopsie des animaux sacrifiés en temps différents reste complètement négative. On ne rencontre des vibrions, ni dans les organes, ni dans le contenu intestinal.

On injecte, par exemple, dans les veines d'un lapin de 1.500 grammes, trois doses mortelles de vibrions vivants et 5 cent. cubes de sérum de lapin vacciné. L'animal succombe en quelques heures avec les symptômes d'une intoxication aiguë. A l'autopsie on ne réussit à obtenir aucune culture vibrionienne, ni du contenu de l'intestin, ni des différents organes.

Évidemment, dans ces cas les vibrions sont tués et lysés dans le courant sanguin et ne réussissent pas à atteindre leur émonctoire naturel : l'intestin.

## II. — La mobilisation des microbes de sortie dans les infections vibrioniennes.

a) *Influence des vibrions cholériques et de leur protéide sur la mobilisation des microbes de sortie.*

Comme Sanarelli l'a déjà démontré, les vibrions cholériques non seulement présentent des propriétés caractéristiques entérotropes, mais sont même capables d'éveiller dans l'organisme des foyers microbiens latents, surtout si ces derniers sont localisés dans les formations lymphatiques de l'appareil digestif.

Ces foyers microbiens ont une origine bucco-pharyngée et se forment par voie hématogène. Généralement ils sont constitués par des colibacilles, des staphylocoques ou des streptocoques. Leur mobilisation, sous l'influence d'une vibrionémie ou d'une injection de protéides de nature vibrionienne — parfaitement tolérées par un animal neuf — est capable parfois de déterminer de véritables infections générales.

En voici un exemple : dans les veines d'un lapin de 1.850 grammes, on injecte, le 20 janvier, 1/20 de culture sur gélose de vibrions tués ; le 22 janvier, on pratique une nouvelle injection de 1/4 de culture. Le 23 janvier, le poids de l'animal s'était réduit à 1.730 grammes, et la température était de 35°7. Le lapin succombe le jour suivant et l'on constate à

l'autopsie une entérite intense. Les ensemencements avec du sang du cœur donnent d'abondantes cultures de colibacilles.

Dans d'autres cas analogues nous avons cultivé des staphylocoques et des streptocoques. Dans cinq expériences, faites avec la collaboration du D<sup>r</sup> H. Brenn, on a constaté des colibacilloses chez des lapins, auxquels on avait administré, à jeun, au moyen d'une sonde gastrique, une certaine quantité de vibrions tués.

En voici un exemple : dans l'estomac d'un lapin de 1.200 grammes on introduit, à jeun et par intervalles successifs de cinq jours, des doses de 30, 60, 95 milliards de vibrions tués. Le lapin meurt trois jours après la dernière dose. A l'autopsie, on constate une péritonite purulente et une colibacillrose générale.

b) *Observations cliniques en confirmation des faits expérimentaux.* — A l'occasion d'une épidémie de typhus exanthématique, de fièvre récurrente et de choléra, étudiée à Rostow, au printemps de 1920, nous avons observé quelques faits qui montrent des analogies, au point de vue bactériologique, avec les données que nous venons de relater.

Au cours de cette épidémie nous avons fait une étude bactériologique de la flore intestinale chez beaucoup de malades. Dans 104 cas nous avons constaté, dans les déjections, des cultures presque pures et très abondantes de streptocoques et d'entérocoques. Ces malades souffraient, depuis quelques semaines, de gastro-entérite, d'entérite ou d'entérocolite et, dans la plupart des cas, ne présentaient pas de températures fébriles. Mais dans une série de cas mortels la maladie fut caractérisée par des hypothermies remarquables : jusqu'à 35°-35°5. Il s'agissait toujours de malades dans un mauvais état de nutrition. A l'autopsie, on rencontra des lésions intestinales intenses, et les cultures du contenu entérique révélèrent la présence d'abondants streptocoques. On trouva ce tableau dans 34 cas de fièvre récurrente, dans 13 cas de typhus exanthématique et dans 24 cas d'érysipèle.

Évidemment, chez tous ces malades, il y avait eu, sous l'influence des agents étiologiques des infections citées, une activation et une mobilisation du streptocoque, niché dans quelques organes.

En Russie, pendant la Révolution, on a observé, à la suite de la fièvre récurrente, de véritables épidémies à caractère septico-pyohémique. Dans ces cas, on a pu cultiver, du sang et des déjections des malades, des paratyphiques et des paracolibacilles. On peut, en conséquence, admettre que ces microbes avaient été exaltés dans leur virulence et mobilisés de la façon que nous avons décrite à propos des infections ou des intoxications dues aux vibrions cholériques.

c) *Influence de la température extérieure sur la mobilisation des microbes de sortie.* — Dans son récent mémoire sur les spirochètes cœcaux, Sanarelli (1) a signalé la mobilisation de microbes de sortie, après avoir exposé les animaux d'expérience à la chaleur de la chambre-étuve. A l'autopsie de ces animaux, il a pu constater des infections généralisées, dues à différents microbes : colibacille, streptocoque, *B. proteus*, ou bacilles anaérobies. Ce fut à l'occasion de ces expériences que Sanarelli a pu isoler, comme microbes de sortie, du sang du cœur, les spirochètes du canal digestif, que personne n'avait réussi, avant lui, à obtenir en culture pure. Ces faits expérimentaux, fort intéressants, jettent sans doute une vive lumière sur la pathogénie du choléra des enfants, qui sévit gravement à Bakou pendant les mois d'été.

Nous avons voulu alors étudier l'influence des températures élevées sur la flore bactérienne du canal digestif.

Dans ce but nous avons placé des cobayes jeunes (de 200 à 250 grammes) et des lapins (de 400 à 700 grammes) dans une étuve spéciale, bien ventilée et où l'on maintenait, au moyen de lampes électriques, une température entre 30°-32° et 34°-36°. Ces expériences, faites sur 57 animaux, ont donné les résultats suivants :

*Expériences chez les cobayes.*

De 21 cobayes placés dans la chambre-étuve, 16 succombèrent, savoir 70,4 p. 100. La mort survenait au deuxième ou troisième jour. L'autopsie, effectuée presque dans tous les cas aussitôt après la mort, montrait le tableau anatomo-pathologique suivant : hyperhémies intenses des organes internes, hémorragies dans les poumons, dans les parois gastro-intestinales, dans la rate, dans les reins et dans la vessie. L'examen histologique du foie révélait une infiltration graisseuse dans les endothéliums des capillaires. Mais les lésions les plus caractéristiques étaient constatées dans l'intestin

(1) Les spirochètes cœcaux. Ces *Annales*, 1927, p. 1.



grêle, spécialement dans l'iléum. Il existait un processus entéritique, desquamatif et souvent hémorragique. Le contenu intestinal, d'un aspect muqueux, était dans la plupart des cas abondant et constitué par des lambeaux de muqueuse tombés. Les villosités se montraient complètement dénuées de leur épithélium de revêtement et profondément altérées même dans leur stroma. Les cultures du sang ou du matériel provenant des différents organes restaient généralement stériles. Seul le contenu entérique était le siège d'une multiplication énorme de colibacilles et de streptocoques.

*Expériences chez les lapins.*

De 36 lapins, 24 succombèrent, savoir 66 p. 100. La mort est survenue dans la plupart des cas au troisième ou quatrième jour, plus rarement le deuxième jour ou le cinquième ou sixième jour. Le tableau anatomique ressemblait généralement à celui observé chez les cobayes : entérite plus ou moins intense, accompagnée de forte hyperhémie et, parfois, d'hémorragies, surtout dans les dernières portions de l'intestin grêle; plaques de Peyer tuméfiées et, souvent, hémorragiques; contenu entérique abondant, constitué par du mucus et des lambeaux épithéliaux desquamés.

Les cultures révélaient une multiplication luxuriante de microbes (colibacilles, *B. paratyphiques*, anaérobies résistants au Gram) le long de tout le canal digestif. Chez 11 lapins nous avons réussi, au moyen de pipettes capillaires — ainsi qu'il a été indiqué par Sanarelli — à obtenir des cultures fertiles de colibacilles, en ensemençant le suc extrait des parois lymphatiques du *sacculus rotundus* et de l'appendice vermiforme. Dans 4 cas nous avons constaté une colibacillose générale.

En résumé : nos observations et nos résultats s'accordent complètement avec ceux de Sanarelli. La chaleur extérieure provoque chez les animaux une mobilisation des microbes de sortie (généralement des colibacilles et des streptocoques). La flore bactérienne du contenu intestinal, surtout celle de l'intestin grêle, se transforme complètement. Tandis que chez les animaux neufs lesensemencements du contenu de l'iléum sont le plus souvent stériles ou presque stériles, chez les animaux surchauffés on constate une flore entérique abondante et uniforme.

Ces expériences jettent une vive lumière sur la pathogénie des entérites estivales chez les enfants, spécialement chez les nourrissons. Dans nos observations épidémiologiques de Bakou, nous avons constaté des tableaux bactériologiques analogues, c'est-à-dire, transformation de la flore microbienne intestinale et, dans quelques cas mortels, mobilisation du colibacille, suivi de colibacillose généralisée.

### III. — Parasensibilisation vibrionienne et réactions anaphylactoïdes (phénomène de Sanarelli).

Le syndrome le plus caractéristique du choléra humain, c'est l'algidité. Jusqu'à ces dernières années, la pathogénie de ce phénomène complexe constituait un des problèmes les plus obscurs et mystérieux. L'idée suivant laquelle il serait dû, purement et simplement, à l'absorption intestinale des endotoxines cholériques n'avait à son appui aucun fait démonstratif. Ces endotoxines — comme il a été aussi démontré par Sanarelli — introduites en grandes quantités et pendant longtemps dans le canal digestif des animaux, n'apportent aucune altération morbide. D'autre part, on ne peut jamais produire l'algidité cholérique par la simple injection — même par voie parentérale — de grandes quantités de vibrions cholériques. Dans ces cas, en effet, on ne réussit qu'à déterminer une entérite banale.

Un examen attentif de l'algidité cholérique chez l'homme et l'étude expérimentale de cette infection chez les animaux ont amené Sanarelli à la conclusion que l'algidité cholérique constitue un syndrome paracholérique, anaphylactoïde, qui se manifeste comme le résultat d'une action déchainante exercée par des microbes de sortie, activés par le processus vibrionien, sur l'organisme déjà sensibilisé par les vibrions.

Sanarelli a tiré ces déductions d'une série nombreuse d'expériences, par lesquelles il a réussi à reproduire l'algidité cholérique chez les animaux de laboratoire.

Si l'on injecte dans les veines d'un lapin une petite dose — d'ailleurs bien tolérée — de vibrions cholériques et, vingt-quatre heures après — c'est-à-dire au moment de la plus grande sensibilisation et de la plus grande concentration vibrionienne dans l'épaisseur des parois intestinales — on fait suivre une nouvelle injection intraveineuse d'une dose d'ailleurs inoffensive de filtrat colibacillaire, on détermine l'apparition d'une crise anaphylactoïde mortelle qui, au point de vue clinique, anatomo-pathologique et bactériologique, est entièrement analogue à l'algidité cholérique chez l'homme.

Dans le tableau anatomo-pathologique constaté à l'autopsie, le phénomène de la chute massive des épithéliums et des endothéliums de revêtement ressort d'une manière très frappante. A ce phénomène, Sanarelli a donné le nom d' « épithalaxie ». Nous avons proposé, en hommage au savant italien, qu'il s'appelle « phénomène de Sanarelli ».

L'algidité expérimentale peut être facilement déchaînée au moyen de la coli-toxine, mais on peut l'obtenir aussi avec des filtrats de cultures en bouillon de streptocoques, staphylocoques, *B. proteus* et *B. paratyphiques*.

Dans nos expériences, nous avons pu déclencher l'algidité dans 60 p. 100 des cas. On injectait à des lapins, par voie intraveineuse, une dose de culture vibronienne sur gélose, âgée de vingt-quatre heures. Cette dose, suivant la virulence du germe et le poids de l'animal, variait de 1 à 8 milliards de vibrions. Au bout de vingt-quatre heures, on inoculait, dans la veine marginale du lapin vibronisé, 1 ou 2 cent. cubes de filtrat colibacillaire (culture en bouillon de colibacilles, âgée de quatre jours et filtrée sur bougie Berkefeld). Ces filtrats étaient bien supportés par les lapins témoins, même à la dose de 5 cent. cubes.

L'algidité obtenue chez nos animaux était caractérisée par de l'hypothermie, de la dépression artérielle, des attaques convulsives qui aboutissaient à l'asphyxie; on avait donc un ensemble de symptômes tout à fait analogues à ceux décrits par Sanarelli. Ce tableau symptomatologique se manifestait peu après l'introduction de l'antigène déchaînant, mais parfois aussi après quelques heures et, dans une série d'expériences, au bout d'un à deux jours.

Le tableau anatomo-pathologique était, lui-même, identique à celui décrit par le savant italien. En général, pas d'épanchement dans le péritoine; vaisseaux de l'abdomen fortement hyperhémisés; pointillés hémorragiques dans l'épiploon, les poumons, la muqueuse intestinale, les reins.

Les recherches histo-pathologiques faites par notre collaborateur, le Dr N. Kolesnikoff, ont révélé des lésions caractéristiques dans les endothéliums des capillaires des organes internes et dans le système épithélial de la muqueuse intestinale et des reins. Dans les endothéliums on observait de la dégénérescence et de l'infiltration graisseuse. Les hémorragies

caractéristiques qui accompagnent l'épithalaxie sont, évidemment, une conséquence de ces altérations dégénératives aiguës des endothéliums des capillaires. Le processus de dégénérescence aboutit souvent à une véritable nécrose.

Quant à l'épithélium de la muqueuse intestinale, on a observé sa destruction et sa chute massives, qui laissaient complètement dénuées et altérées les villosités. Dans les reins frappaient l'attention des hémorragies étendues intra et intertubulaires et la nécrose de l'épithélium des tubes contournés. On constatait aussi la chute massive de l'épithélium, de la vessie urinaire et de la vésicule biliaire.

Même le tableau bactériologique était identique à celui décrit par Sanarelli et rappelait, de la façon la plus frappante et la plus suggestive, celui du choléra humain.

Chez nos lapins nous avons observé une concentration vraiment énorme de vibrions dans le contenu intestinal, sans vibrionémie simultanée. Mais dans les cas subaigus, lorsque les animaux avaient succombé deux à trois jours après l'injection de colitoxine, la recherche des vibrions a été positive, quoique très difficile parfois. Dans ces cas, les colibacilles avaient pris le dessus et avaient fait irruption dans le courant sanguin.

Toutefois, même dans ces cas subaigus, nous avons observé des exceptions extrêmement intéressantes. Dans les veines d'un lapin de 1.380 grammes nous avons injecté, à 7 heures du soir (11 novembre), 8 milliards de vibrions. Le soir suivant, l'animal se portait bien, mais présentait une température rectale de 40°. On lui injecta, comme dans les autres expériences, 2 cent. cubes de filtrat colibacillaire. Le jour après, le lapin se portait encore bien, mais son poids avait diminué à 1.140 grammes et la température était tombée à 38°5. Le soir du même jour la température s'abaisse rapidement jusqu'à 36° et l'animal succombe à l'improviste et en proie à des convulsions. A l'autopsie, effectuée aussitôt après, on trouve une grande quantité de liquide sanguinolent dans le péritoine, des hémorragies dans l'épiploon et dans les poumons; une entérite très intense avec chute massive de la muqueuse; néphrite aiguë avec des foyers hémorragiques et des zones nécrosées dans le parenchyme et qui intéressaient surtout l'épithélium des tubes contournés.



Les ensemencements avec du matériel prélevé dans le cœur et d'autres viscères restèrent stériles. Le contenu de l'intestin grêle pouvait être comparé à une culture abondante et presque pure de vibrions.

#### IV. — Vibrions cholériformes et phénomène de Sanarelli.

Il nous a paru intéressant de vérifier si l'on pouvait déterminer l'algidité expérimentale en injectant dans les veines des lapins une certaine quantité de vibrions hydriques. Nous avons confié l'étude de cet intéressant problème pathogénique à nos habiles collaborateurs, les D<sup>rs</sup> H. Amid-Zadé et T. Touaëff, qui, en effet, démontrèrent la possibilité de produire le phénomène de l'algidité dans les conditions tout à l'heure indiquées.

Voici le résumé de quelques expériences parmi les plus démonstratives. Le vibron employé, quoique d'aspect cholériforme, était de provenance hydrique. Dans les cultures on ne pouvait le différencier du vibron de Koch. Mais il était doué de propriétés hémolytiques et ne produisait pas la réaction indol-nitreuse. Il n'était pas agglutiné par un sérum anticholérique à 1 : 3.500, tandis qu'un sérum à 1 : 3.000, obtenu d'un lapin vacciné avec le même vibron hydrique, n'agglutinait pas un vibron cholérique authentique.

On injectait donc dans les veines de lapins adultes 3 à 4 milliards de vibrions, provenant d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose. Cette dose était bien supportée par les animaux. Au bout de vingt-quatre heures, on injectait la dose entière (1-2 cent. cubes) de filtrat colibacillaire déchainant. De 18 lapins ainsi traités 10 succombèrent (c'est-à-dire 55 p. 100) avec les symptômes caractéristiques du phénomène de Sanarelli. L'apparition de l'algidité se manifestait d'une façon un peu irrégulière, même au bout de un à trois jours. Le tableau bactériologique se montrait identique à celui observé dans les expériences avec les vibrions cholériques authentiques. Cependant, le tableau bactériologique était différent. On ne rencontra jamais des vibrions dans le contenu intestinal; par conséquent, la constatation la plus intéressante de l'épithalaxie cholérique expérimentale, savoir, la décharge

intestinale des vibrions, faisait entièrement défaut. On a pu, au contraire, cultiver avec du matériel des organes internes les vibrions injectés (2 cas sur 10).

Voici un des protocoles d'expérience :

Le 22 décembre, on injecte dans les veines de 2 lapins (de 1.800 grammes), 5 milliards de vibrions cholériformes provenant d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose. Le matin suivant, le poids de chacun des animaux montrait une diminution d'une centaine de grammes. Le soir, on injecte dans les veines de l'un des lapins 2 cent. cubes de filtrat colibacillaire et on laisse l'autre lapin comme témoin. Le lapin qui avait reçu la colitoxine présente dans les heures suivantes, une hypothermie remarquable (35°), qui, avec de légères variations, persiste jusqu'au soir suivant, c'est-à-dire jusqu'à la mort de l'animal, laquelle eut lieu après un accès violent de convulsions. Le lapin témoin survit.

A l'autopsie on rencontre : hémorragies pulmonaires et rénales, entérite desquamative hémorragique. De la bile et de la substance rénale on isole les vibrions, tandis que du contenu intestinal on n'a pu isoler que des colibacilles.

#### V. — Le phénomène de Sanarelli chez les lapins sensibilisés avec de l'albumine d'œuf.

Ces expériences, effectuées en collaboration avec le Dr H. Brenn, visaient à reproduire le phénomène de Sanarelli, en sensibilisant les lapins par de l'albumine d'œuf, au lieu d'employer des microbes.

On injecta, dans la veine marginale de 10 lapins, 1 cent. cube de blanc d'œuf, dans l'espace de deux à quatre jours. Vingt-quatre heures après la dernière injection, on introduisit dans la même veine 1 cent. cube de colitoxine. Tous les lapins ainsi traités succombèrent dans trente minutes à vingt-deux heures après l'injection déchaînante. La mort était régulièrement précédée du tableau convulsif habituel.

Nous avons pu, chez les lapins, provoquer le même phénomène en introduisant dans l'estomac de ces animaux, au moyen d'une sonde, 25-30 grammes de blanc d'œuf, dans l'espace de trois à cinq jours. Un autre lot de 21 lapins a été sensibilisé par voie intraveineuse; avec 1 cent. cube de blanc d'œuf. Vingt-quatre heures après, ces animaux reçurent dans les veines 1 cent. cube de filtrat de culture en bouillon des microbes suivants : *B. proteus*, b. de Danysz, *M. melitensis*,

streptocoques et staphylocoques. Dans 6 cas, avec les filtrats des trois premiers microbes, on observa le déclenchement d'un syndrome convulsif tout à fait analogue au phénomène de Sanarelli. A l'autopsie on remarqua surtout des lésions des vaisseaux sanguins dans les organes internes, savoir de nombreuses hémorragies dans les poumons, les reins, l'épiploon, l'intestin, etc. La pathogénie de ces hémorragies relevait évidemment de la lésion des endothéliums des capillaires, dont nous avons parlé plus haut et qui a été démontrée par le Dr Kolesnikoff.

En ce qui concerne l'épithélium des muqueuses et, particulièrement, celui de l'intestin et des reins, on constata, même dans ces cas, les altérations bien connues de l'entérite desquamative grave et de la néphrose avec des foyers nécrotiques étendus dans les épithéliums rénaux.

Les ensemencements avec du sang ou de la substance des différents organes restèrent toujours stériles.

Ajoutons, enfin, que le professeur Sanarelli, à l'examen duquel nous avons soumis les préparations histologiques des divers organes, a pu constater que ces préparations étaient tout à fait analogues à celles que l'on obtenait des organes des animaux qui succombaient à l'épithalaxie, c'est-à-dire aux suites de l'attaque d'algidité cholérique provoquée par le procédé que le même savant avait imaginé et décrit.

## VI. — Sur la nature du phénomène de Sanarelli.

Nos expériences démontrent que l'algidité, déterminée au moyen du procédé de Sanarelli, peut être obtenue non seulement en sensibilisant les animaux par les vibrions cholériques, mais aussi en employant des vibrions pseudo-cholériques et même de l'albumine d'œuf.

Il ne s'agit donc — ainsi qu'il avait été, d'ailleurs, déjà démontré par le savant italien — d'un phénomène spécifique du choléra. L'algidité n'est pas, en effet, un syndrome exclusif du choléra asiatique. Il y a des cas de cette infection qui sont marqués par de simples diarrhées, tandis qu'il y a des cas de choléra nostras dont les symptômes cliniques, l'algidité typique

comprise, ne se différencient pas de ceux du choléra asiatique le plus grave.

On peut même observer l'algidité dans les gastro-entérites estivales des enfants et dans le paludisme tropical.

En automne 1920, nous fûmes envoyé en mission dans la Transcaucasie, où l'on avait observé, disait-on, des cas de choléra parmi les troupes. L'examen des malades, dont la symptomatologie rappelait, en effet, le tableau de l'algidité cholérique, les autopsies qu'on eut occasion d'effectuer, les recherches bactériologiques négatives, les examens du sang, tout nous a permis de faire le diagnostic de paludisme tropical et non de choléra. Mais le fait que le phénomène de Sanarelli n'est pas spécifique pour le choléra ne diminue point son importance au point de vue expérimental, car il nous permet l'interprétation du syndrome des états algides, que l'on observe chez l'homme dans diverses conditions pathologiques. Sanarelli a même décrit (1) l'état algide dans l'attaque aiguë d'appendicite expérimentale.

En ce qui concerne la nature du phénomène de Sanarelli, quelle est-elle? Très probablement il s'agit d'un phénomène qui se rattache à l'anaphylaxie, ou, plus précisément, à la variété de réactions anaphylactiques que l'on peut appeler anaphylactoïdes. Même Sanarelli partage cette opinion. Le choc qui se manifeste par de l'hypothermie et des convulsions, accompagnées de la chute de la pression sanguine et de leucopénie suivie par de l'hyperleucocytose, ne laisse aucun doute à cet égard.

Même le tableau d'autopsie et, en particulier, la dilatation vasale des organes internes, l'entérite qui rappelle les entérites anaphylactiques de Schittenhelm, les lésions rénales décrites avec beaucoup de précision par H. Boughton, par Piazza et par Sanarelli; les altérations endothéliales, signalées par Kritchewsky et Friedé, en 1924, et par Domagh en 1925; enfin, les agglomérations des éosinophiles dans les poumons, observées par M. Kolesnikoff, toutes relèvent de l'anaphylaxie.

Nous sommes donc amené à admettre que le phénomène

(1) Sur la pathogénie des états algides dans le choléra, les entérites et l'appendicite. *Bull. Ac. Méd.*, 22 octobre 1923 et : Les entéropathies microbiennes; Paris, Masson, éd., 1926, p. 152.



de Sanarelli constitue un syndrome para-anaphylactique, qui se développe à la suite de la para-sensibilisation non spécifique de l'organisme, produite par des produits bactériens ou de nature albuminoïde. Cette para-sensibilisation doit jouer un rôle bien déterminé dans la pathogénie de certaines maladies et, particulièrement, dans le syndrome algidité.

La facilité extrême avec laquelle l'organisme peut être sensibilisé par les produits du colibacille, hôte habituel de l'intestin et qui se mobilise avec tant de fréquence, accroît considérablement l'importance de ce phénomène.

#### VII. — Réactions anaphylactoïdes par des cultures microbiennes et leurs filtrats.

Nous avons voulu étudier de plus près ce phénomène en cherchant à établir la sensibilité de lapins, préalablement inoculés avec des colibacilles, vis-à-vis de la colitoxine.

Dans ce but on injecta, d'abord, des doses inoffensives ( $1/4$ ,  $1/2$ , 1 milliard de germes) de culture colibacillaire peu virulente dans la veine marginale de lapins (de 700 à 1.650 grammes) et, ensuite, au bout de douze à vingt-quatre heures, la dose habituelle de colitoxine (1-2 cent. cubes).

Sur 20 lapins, 10 réagirent par un syndrome mortel, vingt-trente minutes, jusqu'à trois-quatre et même quinze-vingt et une heures après l'injection déchaînante. Dans les cas aigus, le syndrome se montre tout à fait analogue au phénomène de Sanarelli. Mais le plus souvent les animaux succombèrent, avec les symptômes d'une prostration progressive, dans l'hypothermie.

Le tableau anatomo-pathologique, tout en étant, lui-même, analogue à celui que l'on observe lors du dit phénomène, présentait néanmoins des lésions hémorragiques plus violentes dans l'estomac, l'intestin, les reins, la vessie urinaire, les poumons et la peau. Des ulcérations intestinales étaient localisées dans la région iléo-cæcale et particulièrement dans les parois de l'appendice. L'appareil lymphatique intestinal se montrait toujours frappé d'une manière intense. Quelquefois nous avons observé des formes caractéristiques d'appendicite. Mais les organes

les plus profondément lésés étaient l'intestin et les reins.

Le tableau bactériologique était souvent négatif. On constatait seulement une multiplication énorme de colibacilles dans le contenu de l'intestin grêle. Parfois, on trouva une colibacillose discrète. Dans les parois de l'appendice et du *sacculus rotundus* on décelait, cependant, toujours le colibacille.

On doit remarquer que le tableau grave, décrit tout à l'heure, ne pouvait seulement relever de l'action du colibacille. En effet, la dose colibacillaire employée restait absolument inoffensive pour les lapins témoins. En outre, lorsqu'on augmentait cette dose de façon à déterminer la mort des animaux par septicémie, on ne réussissait jamais à observer les lésions graves que nous avons décrites plus haut.

Nous sommes donc amené à la conclusion qu'une dévastation anatomique si frappante ne peut être attribuée qu'au déclenchement d'une véritable attaque anaphylactoïde.

Nous avons obtenu des résultats analogues en employant le *B. proteus* et ses toxines. Au contraire, les résultats furent complètement négatifs en employant des cultures cholériques et leurs filtrats.

#### RÉSUMÉ.

Ces recherches, dont le but était de vérifier les travaux de Sanarelli, non seulement ont apporté une confirmation évidente aux résultats expérimentaux de cet auteur sur la pathogénie du choléra, mais ont aussi étendu et fait ressortir leur importance générale.

Les problèmes à résoudre étaient de deux sortes. Le premier concernait la mobilisation des microbes de sortie et l'importance de ce phénomène dans la pathogénie des infections intestinales. Le second visait les phénomènes anaphylactoïdes qui se manifestent dans l'organisme à la suite de sa sensibilisation, homologue ou hétérologue, vis-à-vis des produits bactériens (phénomène de Sanarelli).

Nous avons trouvé que ces problèmes sont, tous les deux, également importants pour la pathogénie des infections intestinales; souvent ils s'entrelacent mutuellement.

Ainsi, la mobilisation des microbes de sortie chez un organisme déjà contaminé (comme dans le choléra), ou sous l'in-

fluence de quelques agents extérieurs (comme la chaleur), peut déclencher une réaction anaphylactoïde qui aboutit à l'état algide. Le phénomène peut se manifester chez un organisme sensibilisé ou parasensibilisé par des agents homologues (colibacille + colitoxine), aussi bien que par des agents hétérologues (vibrions cholériques + colitoxine ou proteus-toxine).

Surtout dans les infections de l'appareil digestif, il faut considérer l'action réciproque de ces différents facteurs, dont le rôle a été si clairement expliqué en ce qui concerne la pathogénie du choléra asiatique.

Il ressort de cela, qu'une conception étiologique unitaire ne suffit pas dans tous les cas pour expliquer la pathogénie des processus infectieux. La nature d'une infection peut aussi relever, non d'une espèce microbienne seulement, mais d'une association de rapports, résultant de la mobilisation d'autres microbes et de la modification de sensibilité de l'organisme vis-à-vis de ces derniers. En d'autres termes, le microbe qui prête son nom à l'infection pourrait même être relativement peu dangereux pour l'organisme,

Il faut, avant tout, considérer qu'une infection, légère en soi par le faible pouvoir pathogène de son microbe spécifique, peut acquérir un caractère de gravité parce qu'elle donne à l'organisme une sensibilité frappante vis-à-vis d'autres microbes, qui, plus tard, au cours de l'infection primitive, pourraient se mobiliser comme microbes de sortie. Ces derniers, même peu pathogènes, peuvent entraîner la catastrophe, par suite d'une action, toute particulière, qu'ils peuvent jouer.

Nos expériences ont démontré que la sensibilisation de l'organisme peut être obtenue même avec une albumine hétérogène, indifférente, comme le blanc d'œuf. Cette substance peut déterminer une grande sensibilisation de l'organisme vis-à-vis de microbes banaux ou des produits de leur métabolisme.

De tout ce que nous venons de dire, il ressort donc que la catastrophe anaphylactoïde peut se manifester chez un organisme sous l'influence d'un microbe de sortie quelconque, même banal, qui, à un moment donné, entre en scène et exerce son action, par exemple sur les parois intestinales, déjà précédemment sensibilisées par des microbes ou par les produits du métabolisme microbien. Il est bien probable que la pathogénie

du choléra estival des enfants s'accorde avec cette conception. Les troubles digestifs détermineraient une absorption anormale de protéines qui sensibiliseraient l'appareil digestif lui-même. L'activation des microbes de sortie serait, dans ces cas, due au fait que l'organisme est surchauffé.

La réaction anaphylactoïde qui se manifeste dans les diverses conditions de sensibilisation de l'organisme vis-à-vis des produits microbiens peut provoquer des lésions graves dans les différents organes et tissus. Ces altérations frappent principalement le système épithélial et le système endothélial. De cette façon, on peut expliquer l'entérite, la néphrite, les hémorragies, les processus ulcéreux de l'intestin, l'appendicite, etc.

En résumé, ces phénomènes anaphylactoïdes, pour lesquels nous avons adopté la désignation de « phénomène de Sanarelli », se trouvent sans doute à la base de la pathogénie de maints états morbides, et ouvrent, peut-être, des perspectives nouvelles pour la révision du problème pathogénique des infections intestinales. Dès maintenant, ils donnent l'explication de la pathogénie du choléra asiatique et du choléra nostras. A ces deux processus on peut aussi, désormais, ajouter le choléra des enfants, certaines formes d'appendicite et, peut-être, même quelques processus ulcéreux de l'intestin.



**OBSERVATIONS**  
**SUR LES GREFFES INTRACÉRÉBRALES**  
**DE TUMEURS**  
**HOMOLOGUES ET HÉTÉROLOGUES**

par E. HARDE.

L'expérience a démontré que les greffes tumorales ne sont suivies de succès qu'à condition d'être pratiquées avec des tumeurs homologues chez des animaux appartenant à une race naturellement réceptive. Les résultats négatifs observés dans le cas des races animales résistantes, de même que les échecs constants obtenus avec les greffes hétérologues ont fait l'objet de nombreuses recherches et ont donné lieu à maintes hypothèses dont les principales sont les suivantes :

1. *La théorie d'athrepsie d'Ehrlich* (1). — Ce savant, dans ses expériences classiques dites « expériences en zig-zag », essaye de démontrer que le développement d'une tumeur ne peut être assuré que si elle trouve chez l'animal inoculé un milieu de culture spécifique convenable. Ehrlich greffe à un rat un fragment d'un sarcome de souris avec lequel il obtient un petit nodule qui au bout de sept à dix jours se nécrose, et dont il est impossible d'obtenir un deuxième passage direct chez des nouveaux rats. Cependant, si on a soin d'inoculer cette tumeur à la souris, on peut ensuite la regreffer avec succès au rat; elle s'y développe un peu (pendant huit-dix jours), mais ne s'y adapte jamais. Ehrlich explique cette particularité par le fait que les cellules de la tumeur de souris contiennent des principes nutritifs en quantité suffisante pour permettre un début de développement pendant une dizaine de jours; ensuite la nécrose a lieu.

Cette théorie a été très discutée et semble être infirmée par d'assez nombreuses constatations faites, entre autres, à l'aide

1) P. EHRLICH. *Arch. K. Inst. Exp. Therap.*, n° 1, 1905, p. 77.

des cultures *in vitro* de cellules néoplasiques : on peut obtenir des passages successifs répétés, en milieu hétérologue (plasma et extrait embryonnaire); la culture se développe bien, mais, même après de nombreux passages, les cellules restent virulentes seulement pour leur hôte habituel. Les résultats des expériences en « zig-zag » peuvent donc prêter à diverses interprétations.

2. Une autre hypothèse soutenue principalement par Russell (1) explique la résistance naturelle de certains animaux tant aux greffes tumorales homologues qu'aux greffes hétérologues, par le fait que l'hôte ne fournirait pas le stroma nécessaire à la croissance des cellules.

3. Enfin, certains auteurs, et particulièrement Murphy (2), émettent l'idée que le principal moyen de défense des animaux réfractaires aux greffes cancéreuses réside dans la réaction lymphocytaire de leur organisme.

Il est à remarquer que ce sont les inoculations pratiquées par les voies habituelles (sous-cutanée ou intra-musculaire) qui donnent constamment des résultats négatifs, dans le cas des greffes hétérologues.

C'est Murphy, le premier, qui réussit à obtenir des tumeurs par greffes hétérologues dans les membranes d'embryon de poule.

Dès 1917, Roffo (3) pratique des greffes intracérébrales de sarcome du rat chez des rats sensibles; toutefois, il ne fit aucun essai de greffes hétérologues dans le cerveau; mais c'est Shirai (4) qui, en 1921, fit les premières observations sur le développement de néoplasmes hétérologues dans le cerveau du pigeon, du rat et du cobaye. Ces constatations furent par la suite confirmées par Murphy et Sturm (5). Ces auteurs affirment également que des souris en état d'immunité active se montrent réfractaires à des greffes sous-cutanées, mais non à des inoculations intracérébrales, ceci d'ailleurs étant vrai, d'après eux, dans le cas des animaux naturellement résistants.

(1) RUSSELL, Report Imp. Canc. Res. Fund 1908.

(2) MURPHY, Monogr. Rockefeller Inst., n° 22, 1926; MURPHY et STURM. *J. exp. Med.*, **38**, 1923, p. 183.

(3) ROFFO. *Rev. Univ.*, Buenos-Aires, **35**, 1917, p. 240.

(4) SHIRAI. *Jap. med. Word*, 1921, p. 14-15.

(5) E. HARDE. *C. R. Soc. biol.*, **98**, 1928, p. 577.

Il semblerait donc que cette immunité des tissus musculaire ou sous-cutané ne s'étendît pas au cerveau. Murphy explique ce fait par l'absence de réaction cellulaire lymphoïde du tissu cérébral autour de la greffe.

Depuis quelque temps nous avons, au cours de nos recherches, observé une race de rats blancs parmi lesquels de nombreux sujets se sont montrés réfractaires à l'inoculation de greffes sarcomateuses (sarcome de Jensen, J. R. S. ou de l'Institut du radium, Paris). Ces greffes étaient faites selon la méthode habituelle, soit par voie sous-cutanée dans le flanc ou la patte, soit par voie intramusculaire. Nous avons voulu contrôler les résultats de Shirai et de Murphy et Sturm. Nous avons pratiqué plusieurs séries d'expériences portant :

1° *Sur des greffes de tumeurs homologues* pratiquées soit : a) chez des sujets sensibles (souris et rats blancs); b) soit chez des animaux réfractaires (rats blancs), soit enfin c) chez des rats et des souris immunisés artificiellement.

2° *Sur des greffes de tumeurs hétérogènes* : a) Sarcome de la souris inoculé à des rats blancs, sensibles ou b) résistants; c) sarcome de rat inoculé à des souris blanches; d) passage de sarcome de souris à des rats blancs; e) cancer de la souris implanté chez des rats réceptifs et des cobayes (essais préliminaires).

TECHNIQUE. — Nos expériences ont été faites selon la méthode très simple que voici : l'animal est anesthésié; la peau de la tête épilée et incisée dans la région de la ligne médiane; on perfore un petit trou dans la boîte crânienne, en avant et latéralement, et on introduit, à l'aide de petits forceps incurvés ou d'un trocart, le greffon (de la grosseur d'une tête d'épingle) dans le lobe frontal. Si l'on se sert de forceps, lorsque la pointe a pénétré dans le cerveau, on la pousse horizontalement de quelques millimètres, puis on dépose le greffon et on retire le forceps avec grand soin. En général, il ne se produit qu'une hémorragie insignifiante. La peau est ramenée sur le trou et l'incision fermée par du collodion. Murphy insiste sur la nécessité d'éviter de pénétrer dans le ventricule latéral, ce qui, dit-il, provoquerait une forte réaction lymphocytaire qui entraverait le développement du greffon. Nous avons pris grand

soin d'observer cette précaution, et nous avons pu constater sur nos coupes que nous y avons réussi dans la plupart des expériences. En général, les animaux supportent très bien l'opération.

#### I. — GREFFES HOMOLOGUES.

a) *Nous avons employé des rats et des souris réceptifs.* Parmi 12 rats normaux réceptifs, inoculés par voie intracérébrale, avec le sarcome de l'Institut du radium, 10 présentèrent des tumeurs intracérébrales, 2 seulement restèrent indemnes. En plus de la tumeur du cerveau, on observa souvent une continuation du développement en dehors de l'ouverture pratiquée dans le crâne, de sorte qu'il existait une formation supra-cranienne avec nécrose de l'os et infiltration des muscles et des tissus conjonctifs sous-cutanés. La tumeur intracrânienne variait, en grandeur, de 3 à 10 millimètres et quelquefois occasionnait des symptômes de compression (paralysie des membres postérieurs, irrégularité des yeux, etc.), 9 de ces animaux reçurent également une greffe sous-cutanée qui donna des résultats positifs. Dans quelques cas, il était facile d'enucléer la tumeur du cerveau; elle semblait, en effet, avoir repoussé plutôt que pénétré les tissus. Toutefois, chez un ou deux rats, nous l'avons trouvée adhérente à la matière cérébrale; l'examen microscopique révéla même des prolongements dans le cerveau.

Les greffes sous-cutanées de ce sarcome donnent habituellement 80 à 90 p. 100 de résultats positifs; il en est de même si l'on emploie la voie intracérébrale.

L'examen histologique (1) nous a révélé les constatations suivantes : des tumeurs de douze à vingt jours montrent un développement cellulaire marqué, peu de stroma et une vascularisation abondante, ainsi que des foyers de nécrose avec présence de nombreux polynucléaires, comme on l'observe dans le cas des tumeurs sous-cutanées. Il n'y a pas de capsule.

Dans les tumeurs très jeunes (sept jours), nous avons été également frappé par la rareté du stroma; par endroits, on

(1) Nos colorations ont été faites soit par l'hématoxyline-éosine, soit par la solution de Giemsa, soit enfin par l'hématoxyline-picro-ponceau, pour l'étude spéciale du tissu conjonctif.



croirait avoir sous les yeux une culture pure de cellules néoplasiques. On constate également des extravasations de sang et parfois des réactions lymphocytaires en quelques points du greffon, et aussi des polynucléaires. Dans les tumeurs plus âgées, le stroma est plus abondant.

Chez les souris inoculées avec le sarcome de souris S. 37, les tumeurs se développèrent rapidement, donnant lieu fréquemment à des formations supra-craniennes; toutefois, elles se sont montrées plus friables et plus hémorragiques que les tumeurs obtenues par greffe sous-cutanée ou intramusculaire.

L'*examen microscopique* montre une tumeur en croissance active, avec une vascularisation abondante et des foyers de nécrose: peu de stroma; pas de capsule; les réactions du cerveau sont semblables à celles observées chez le rat.

b) Une deuxième série d'expériences portant sur des rats d'une race réfractaire a donné les résultats suivants:

14 rats appartenant à une race naturellement résistante reçoivent des greffes intracérébrales de sarcome du rat. 3 animaux montrèrent des tumeurs en voie de développement. Parmi ceux-ci, 2 éprouvés également par voies intramusculaire et sous-cutanée se sont montrés réceptifs (il est, en effet, assez fréquent de rencontrer, dans notre race résistante, un faible pourcentage d'individus réceptifs); deux autres présentèrent de très petites tumeurs en voie de régression et dix restèrent complètement indemnes. Cette série de rats nous a donc fourni un seul résultat positif, les deux animaux réceptifs étant éliminés (1).

Un autre lot de 23 rats, pris parmi cette même race résistante et s'étant montrés réfractaires à des inoculations sous-cutanées ou intramusculaires, furent, par la suite, greffés par voie intracérébrale. Aucune tumeur n'apparut. Il en résulte donc que sur 37 rats naturellement résistants, ayant subi une inoculation antérieure de tissu sarcomateux, nous avons observé la formation de deux tumeurs en régression et d'une seule en évolution.

(1) Remarquons que ce résultat même peut être discuté, puisque l'animal n'a pas été éprouvé par inoculation sous-cutanée ou intramusculaire, et que, par conséquent, nous n'avons pu nous assurer de sa réceptivité possible par cette voie.

Les cerveaux des 34 autres rats se sont donc, de toute évidence, montré aussi résistants que leurs autres tissus.

A l'examen microscopique, contrairement à ce que l'on constate chez les animaux réceptifs, on observe chez des animaux, sacrifiés de cinq à dix jours après la greffe (animaux appartenant à une autre série, mais également de race réfractaire), soit

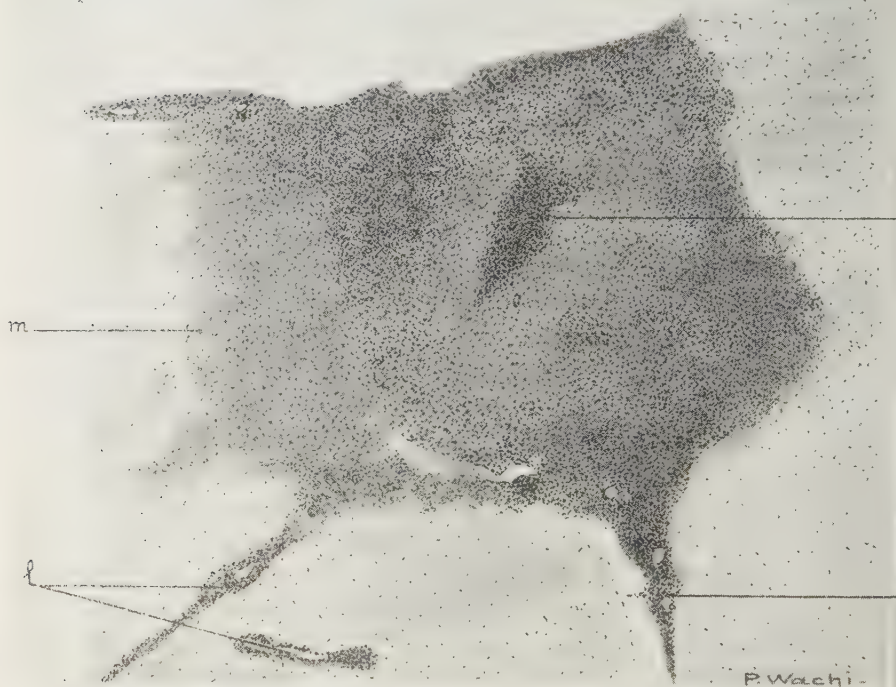


FIG. 1. — Sarcome de la souris développé dans le cerveau d'une souris immunisée. Réaction lymphocytaire et microglie; foyer de nécrose. *l* et *l'*, lymphocytes; *m*, réaction microglie; *n*, foyer de nécrose.

une dégénérescence des cellules néoplasiques, soit une cytololyse avec apparition à la périphérie du greffon de nombreuses cellules pigmentaires, de cellules microgliales (adipo-granuleuses) et enfin, souvent, une réaction lymphocytaire et leucocytaire en certains points de la périphérie et à l'intérieur

même du greffon. On voit parfois des amas de lymphocytes, des manchons périvasculaires et des vaisseaux remplis de lymphocytes. Cette réaction ne s'observe pas seulement dans la région des cellules néoplasiques, mais elle est accompagnée d'une réaction générale intéressant la masse cérébrale entière. Murphy mentionne également l'apparition de cette réaction générale du cerveau.

Les tumeurs intracérébrales sont quelquefois de forme

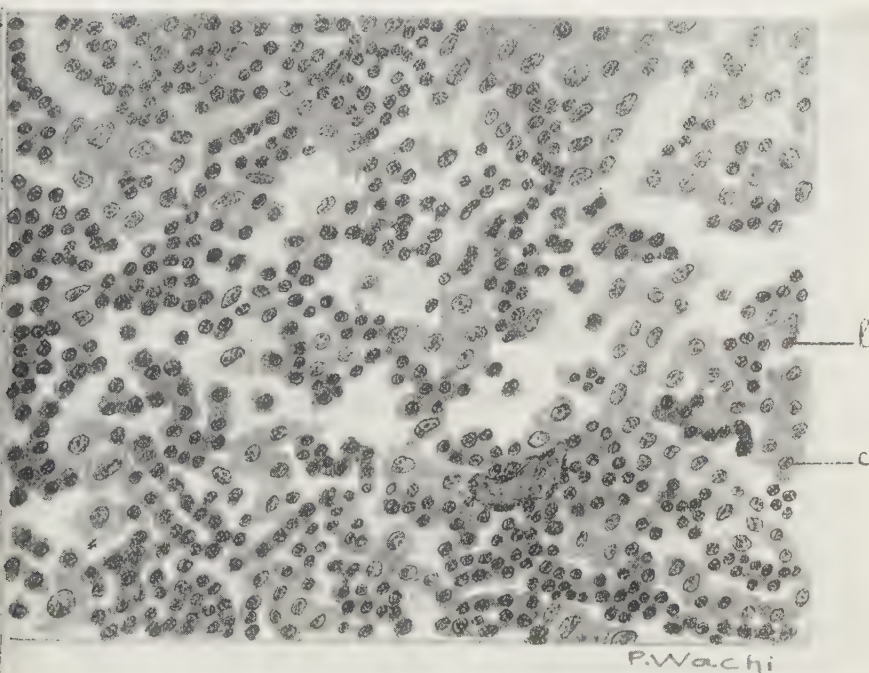


FIG. 2. — Coupe de sarcome de souris S. 37, greffé dans le cerveau du rat. Réaction lymphocytaire autour des cellules néoplasiques.

*l*, lymphocyte; *c*, cellules cancéreuses.

ronde; parfois elles présentent des prolongements; mais il est à noter qu'elles ne sont jamais entourées d'une capsule conjonctive, ainsi qu'on l'observe dans les tumeurs greffées par voie sous-cutanée.

*c*) *Greffes homologues chez les rats et les souris immunisés artificiellement.* Deux séries de 5 rats, tous d'une race récep-

tive, mais rendus immuns par injections de sang et de rate homologue, se montrèrent, par la suite, résistants à des greffes sous-cutanées de sarcome du rat. Plus tard, ils furent inoculés avec la même tumeur par voies intracérébrale et sous-cutanée. Quatre animaux de la première série moururent d'infection intercurrente. Le rat survivant, ainsi que les cinq de la deuxième série, ne présentèrent pas de sarcome, alors que chez quatre témoins des tumeurs apparurent à l'endroit des deux inoculations (sous-cutanée et intracérébrale).

Quatre séries comprenant 33 souris furent traitées de la même manière et inoculées ultérieurement avec le sarcome de la souris S. 37; quatre seulement se montrèrent résistantes aux greffes, soit sous cutanées, soit intracérébrales. Cet échec des essais d'immunisation vis-à-vis du sarcome S. 37 font l'objet de nouvelles recherches.

Dans le cerveau d'une des souris immunisées préalablement, puis inoculées avec le sarcome S. 37, sacrifiées douze jours après l'opération et jugées macroscopiquement indemnes, l'*examen microscopique* révèle dans la masse cérébrale du lobe frontal une petite tumeur en doigt de gant, non encapsulée, et touchant la surface du cerveau. On constate également de nombreux vaisseaux sanguins et quelques petits foyers nécrotiques et hémorragiques. Au bord de la tumeur, dans le tissu cérébral, on voit des cellules microgliales. Un grand nombre des cellules tumorales sont en voie de dégénérescence; à un endroit de la périphérie de la tumeur vers le tissu cérébral, on observe une réaction lymphocytaire ainsi que des vaisseaux sanguins remplis par des monocytes. Enfin, nous trouvons également des manchons de lymphocytes autour des vaisseaux sanguins dans la substance cérébrale à distance de la tumeur.

## II. — GREFFES HÉTÉROLOGUES.

a) Ainsi que l'a montré Shirai, les tumeurs hétérologues se développent dans le cerveau. Nous avons pratiqué des greffes de sarcome de la souris S.37 dans le cerveau de rats blancs. La tumeur s'est développée aussi rapidement que chez la souris. Chez 7 rats, 4 tumeurs intracérébrales sont apparues, alors que toutes les inoculations sous-cutanées furent suivies



d'une nécrose rapide. Ainsi que nous l'avons observé auparavant, dans le cas des greffes homologues, si la tumeur se développe près de la surface du cerveau, elle peut s'étendre en dehors de l'endroit de la trépanation, nécroser l'os, formant ainsi un néoplasme super-cranien, qui pénètre entre les fibres musculaires et dans le tissu conjonctif sous-cutané. Des greffes de contrôle super-craniennes ont donné des résultats négatifs. Il apparaît nettement que, lorsqu'une tumeur hétérologue se développe dans le cerveau, elle peut s'étendre et vaincre la résistance des autres tissus.

b) Le sarcome S.37 de la souris, inoculé à 14 rats de race résistante, a donné 7 résultats positifs, alors que 39 greffes de sarcome du rat n'avaient produit que 5 tumeurs chez des animaux de cette même race. L'*examen histologique* montre une tumeur en plein développement. En ce qui concerne la réaction lymphocytaire, nous avons pu l'observer non seulement péri-vasculaire dans la masse cérébrale, non loin de la tumeur, comme l'avait vu Murphy, mais aussi quelquefois autour des vaisseaux et même disséminée dans la tumeur. Des petits foyers de nécrose se trouvent dispersés dans la tumeur avec présence de nombreux polynucléaires. Dans beaucoup d'autres endroits, les cellules néoplasiques envahissent le cerveau sans que celui-ci présente une réaction particulière.

c) Sur 15 souris, ayant reçu une greffe intracérébrale de sarcome de rat, nous n'avons observé aucune tumeur.

Il est à noter que le sarcome du rat de l'Institut du Radium a une croissance initiale lente (huit à dix jours pour former un petit nodule). Le rat meurt après quatre à cinq semaines. Le sarcome S.37 produit déjà, sept jours après l'inoculation, un développement très marqué et la souris meurt au bout de deux à trois semaines. Il semble ainsi que le facteur prédominant dans le développement de ces greffes soit la rapidité de leur croissance initiale, la spécificité cellulaire paraissant de moindre importance.

d) Nous avons réalisé deux passages de cette tumeur de la souris dans le cerveau du rat, au cours d'une période de vingt et un jours, sans en altérer la virulence pour la souris.

e) Dans des expériences préliminaires, nous avons vu que, parmi des rats ayant reçu des greffes intracérébrales du carci-

nome de souris C. 63, quelques-uns se sont montrés réceptifs. 6 cobayes furent traités de la même manière : chez l'un d'eux une tumeur cérébrale adhérente aux méninges se développa.

#### DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Nous avons l'impression que les résultats de nos expériences de greffes intracérébrales, bien qu'encore incomplets, nous permettent cependant de formuler quelques hypothèses. Ces expériences, pratiquées chez des rats et des souris avec des tumeurs homologues et hétérologues, nous ont révélé, en ce qui concerne la structure de ces tumeurs et les réactions du cerveau, certaines particularités qui semblent élucider quelque peu le problème des greffes hétérologues.

Chez des rats, doués d'immunité acquise ou naturelle et ayant reçu des greffes homologues, le cerveau s'est montré réfractaire au même titre que les autres tissus. Pour des raisons que nous n'avons pas encore établies, un très faible pourcentage de nos souris, traitées par les méthodes habituelles d'immunisation, est devenu résistant.

1° La théorie d'athrepsie d'Ehrlich est tout à fait infirmée par deux faits, à savoir le développement parfait et prolongé des tumeurs de souris dans le cerveau du rat, jusqu'à la mort de l'animal, et la possibilité de faire des passages de rat à rat, sans avoir recours aux « expériences en zig-zag » (rat-souris-rat).

2° La question du stroma nous apparaît comme un facteur extrêmement important. Par suite de la consistance spéciale du cerveau, les cellules néoplasiques peuvent trouver le support indispensable à leur développement, sans qu'il soit nécessaire à l'hôte de fournir un stroma abondant. Cette évolution nous semble comparable à celle des cultures *in vitro* dans le plasma coagulé.

3° A l'examen microscopique de quelques tumeurs hétérologues et de quelques greffons prélevés chez des animaux partiellement immunisés nous avons été frappé par la réaction lymphocytaire. Remarquons toutefois que cette réaction nous a semblé moins intense, moins rapide et moins généralisée, que dans le cas des greffes sous-cutanées. Nous pensons que ce

retardement dans l'apparition de la réaction peut être un des facteurs favorables aux développements du greffon dans le cerveau.

4° Nous insisterons sur un autre facteur qui nous semble exercer une influence primordiale, à savoir la rapidité de la division cellulaire initiale. C'est ainsi que le sarcome S. 37 de la souris à évolution très rapide a pu être greffé avec succès à nos rats, tandis que le sarcome du rat à évolution relativement lente n'a pas pu être greffé aux souris, la défense de l'organisme annihilant le pouvoir prolifératif de la tumeur. Cela pourrait expliquer les résultats négatifs obtenus par Murphy avec des tumeurs spontanées de souris greffées dans le cerveau (60 rats et plus de 100 souris greffées). Les rats n'ont montré aucun résultat positif et les souris un ou deux seulement.

Il est souvent difficile d'obtenir par les voies habituelles les premiers passages de tumeurs spontanées des souris. Ce sont des tumeurs à croissance lente, qui peuvent végéter pendant deux à quatre mois avant d'atteindre le volume d'une tumeur de quinze jours obtenue par greffe sous-cutanée du sarcome S. 37, lequel a été conservé par passages pendant des années.

5° Finalement, nous signalerons l'importance de la nature chimique du cerveau, question encore à étudier. La substance cérébrale offre un terrain particulièrement riche en lipoides, qui peuvent avoir une action considérable.

Nous avons entrepris cette étude de deux manières :

a) En inoculant un mélange de cerveau et de tumeur, par voie sous-cutanée. Ces expériences, toutefois, ne nous ont rien révélé de significatif quant au rôle du cerveau.

b) Nous espérons que les cultures de tumeurs *in vitro* nous apporteront des résultats intéressants.

\*  
\* \*

En résumé, l'ensemble de nos expériences nous ont fourni les données suivantes :

En ce qui concerne les greffes homologues : sur 12 rats réceptifs inoculés dans le cerveau avec des greffons de sarcome homologue, nous avons enregistré 10 résultats positifs.

Parmi 14 rats appartenant à une race naturellement résistante, 2 se sont montrés réceptifs à la fois par voie sous-cutanée et intracérébrale. Chez les 12 autres, nous avons observé 1 seule tumeur en évolution et 2 en voie de régression. 25 rats choisis dans cette même race résistante et s'étant montrés réfractaires à des inoculations sous-cutanées ou intramusculaires furent par la suite greffés par voie intracérébrale. Aucune tumeur n'apparut.

6 rats appartenant à une race réceptive, mais immunisés artificiellement, éprouvés ultérieurement par greffe intracérébrale, ne présentèrent aucune tumeur.

19 souris blanches ayant reçu des greffes intracérébrales de sarcome de souris S. 37 montrèrent des tumeurs dans 16 cas.

Des essais d'immunisation active pratiqués chez 35 souris n'engendrèrent une protection efficace que chez très peu d'animaux (4 sur 35), tant par voie intracérébrale que par greffe sous-cutanée.

*En ce qui concerne les greffes hétérologues*, le sarcome de souris S. 37, greffé dans le cerveau de 7 rats réceptifs, a provoqué 4 tumeurs intracérébrales et, en outre, dans certains cas, des formations supra-craniennes.

La même tumeur, greffée à 14 rats appartenant à une race résistante, a fourni 7 résultats positifs. Deux passages consécutifs ont été réalisés au cours d'une période de vingt et un jours, dans le cerveau du rat.

6 cobayes inoculés avec une tumeur de souris ont donné un résultat positif.

15 souris ayant reçu des greffes de sarcome du rat n'ont présenté aucune tumeur.

L'examen microscopique nous a révélé les faits suivants : la rareté du stroma dans la tumeur au début de son développement, l'absence de capsule conjonctive, l'abondance des vaisseaux, quelques foyers de nécrose et parfois la présence d'une forte réaction lymphocytaire et périvasculaire en certains points de la périphérie des greffes hétérologues ou bien dans le cas des animaux résistants; enfin, des manchons lymphocytaires périvasculaires à distance de la tumeur.

En conclusion, nous pensons que le développement des tumeurs hétérologues intracérébrales est dû à plusieurs fac-



teurs : la consistance spéciale du cerveau qui permet la croissance initiale avec peu de stroma, l'abondance de la vascularisation, la lenteur et la moindre intensité de la réaction de défense, la rapidité de la multiplication initiale des cellules néoplasiques, et, peut-être aussi, la nature chimique du cerveau (1).

(1) Nous tenons à remercier M. Samssonow pour l'aide qu'il nous a apportée.

## L'INSTITUT VÉTÉRAIRE ET DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE DE CRACOVIE

par le Professeur JULIEN NOWAK.

(*Université Jagellon*).

L'histoire d'un Institut est souvent en même temps celle d'une personne. Les murs muets d'un laboratoire pourraient, si la parole leur était donnée, nous raconter les recherches persévérantes dont ils ont été les témoins, avec leurs espoirs et aussi, souvent, leurs amères déceptions.

Au même titre que les expériences qui y sont poursuivies, la création d'un Institut est une œuvre scientifique. Pour qu'il soit bien adapté aux recherches auxquelles il doit être consacré, il faut avoir une connaissance approfondie de la branche de la science dont ces recherches dépendent. L'architecte doit donc être guidé par le spécialiste.

Après le stage que j'ai fait il y a bien longtemps à l'Institut Pasteur de Paris, j'ai caressé pendant des années le rêve que je croyais irréalisable de doter mon pays, la petite Pologne ou ancienne Galicie, d'un Institut pour l'étude des maladies contagieuses.

La petite Pologne est un pays surtout agricole où l'élevage du bétail est assez développé. Les propriétaires terriens avaient intérêt à ce que l'Université de Cracovie disposât d'un Institut pour l'étude des maladies infectieuses des animaux domestiques.

Nommé professeur de médecine vétérinaire à la Faculté agricole de l'Université de Cracovie et de bactériologie à la Faculté de médecine, j'ai pu, avec l'appui des agriculteurs du pays et de la Société agricole de Cracovie, d'une part, de l'Université d'autre part, arriver à la réalisation de mon rêve. Ces doubles fonctions m'imposaient la création d'un Institut bactériologique qui pût en même temps servir à l'enseignement et

aux recherches sur les maladies infectieuses de l'homme et des animaux.

Disposant d'un terrain très exigü et ne pouvant obtenir du Ministère de la Guerre, à Vienne, la jouissance d'un espace libre voisin, j'ai dû élever le bâtiment tout en hauteur.

Commencé en automne 1912, il a été terminé en 1914, juste à la veille de la guerre.

Je pense rendre service aux spécialistes en publiant les plans de cet Institut, accompagnés de sa description, pour qu'ils puissent profiter des expériences de leurs prédécesseurs.

Aujourd'hui où l'ascenseur électrique annule la différence des étages, on préfère presque toujours faire monter le bâtiment en hauteur que de l'étendre en largeur. En général, il est plus facile d'atteindre du premier, et même du rez-de-chaussée, le second par l'ascenseur, que de courir d'un bout à l'autre d'un trop large Institut. J'ai donné à mon Institut trois étages : rez-de-chaussée, premier et second.

Le bâtiment est d'une longueur de 60 mètres et d'une profondeur de 17 mètres. Les fenêtres de la façade donnent sur la rue et sont orientées au nord. C'est un grand avantage pour le travail au microscope qui est gêné par le soleil dans les fenêtres.

Presque tous les laboratoires de l'Institut se trouvent du côté nord et sont séparés du côté sud par un corridor. Du côté sud se trouvent, au rez-de-chaussée, la salle d'autopsies et la salle d'opérations, au premier les pièces pour petits animaux en observation, le cabinet de lecture et encore un autre cabinet; au second les laboratoires chimiques et la bibliothèque. Du côté sud il n'y a donc que quelques pièces; du reste, les fenêtres des corridors s'ouvrent au sud et sont, en conséquence, très bien éclairées.

La communication entre les étages est assurée par deux cages d'escalier, une au centre de l'Institut, l'autre dans son aile gauche, et par deux ascenseurs électriques dans les deux ailes du bâtiment.

Ces deux cages d'escalier sont très pratiques : l'une, au centre de l'Institut, assure la circulation normale et est construite de façon que les étudiants se dirigeant vers la salle de cours ou vers la salle des travaux pratiques et montant l'escalier n'ont

aucun contact avec les laboratoires du rez-de-chaussée et du premier.

L'autre escalier sert surtout au petit personnel, puisque les pièces, comme le laboratoire du mécanicien, celui de préparation des milieux, la pièce pour le lavage des ustensiles, le magasin et la salle pour l'élevage des petits animaux de laboratoire, se trouvent au bout de l'aile gauche et à côté de la cage de l'escalier latéral. Les odeurs désagréables qui émanent de ces locaux et le bruit de la salle des machines ne sortent pas de cette cage d'escalier et ne troublent pas les laboratoires de travail.

A l'entrée de l'Institut, qui se trouve juste au milieu du bâtiment, est située la loge du portier qui surveille les entrées et les sorties. L'aile droite du rez-de-chaussée est occupée par le logement du portier et par celui de l'administrateur. J'ai préféré ne pas placer, dans le bâtiment des laboratoires, de logements, ni pour les assistants attachés à l'Institut, ni pour le petit personnel, à l'exception du portier et de l'administrateur.

Dans l'aile droite du bâtiment est installée également l'administration.

L'aile gauche du rez-de-chaussée est réservée à la sérologie; on y trouve aussi une installation frigorifique et enfin un laboratoire microphotographique de deux pièces.

Le rez-de-chaussée est surélevé et il se trouve à peu près à 1 m. 50 au-dessus du sol. Sous le rez-de-chaussée, notamment sous les pièces situées du côté de la rue et sous le corridor, se trouve le sous-sol, tandis que la salle d'autopsies et la salle d'opérations sont au niveau du sol. Il n'y a pas de cave sous ces pièces.

La partie gauche du sous-sol est occupée par une salle contenant les chaudières du chauffage central. L'installation d'eau chaude et celle de stérilisation centrale à vapeur; les caves qui se trouvent de ce côté sont utilisées partiellement comme magasins. Dans la partie droite sont installées les machines qui exigent une base solide et qui font beaucoup de bruit, c'est-à-dire une grande centrifuge à 3.000 tours à la minute, une autre à 6.000 tours, une pompe électrique à vide, un appareil à évaporer les substances liquides (telles que, par exemple, le



sérum) à basse température, les broyeurs de bactéries, etc.

Le premier étage de l'Institut est occupé par les laboratoires bactériologiques, avec une pièce frigorifique à l'aile gauche et le cabinet du directeur à l'aile droite. Au sud du corridor et à gauche de la cage de l'escalier se trouvent trois pièces pour les petits animaux en observation et, du côté droit, la salle de lecture, un cabinet et le vestiaire. Il y a aussi une petite salle d'attente et une pièce servant aux travaux ultramicroscopiques à l'aide du champ obscur. La construction spéciale du bâtiment a enfin permis de ménager, entre les pièces des laboratoires et le corridor, une petite pièce installée comme étuve chauffée à l'électricité.

Le second étage est en grande partie destiné aux étudiants; on y trouve une grande salle de conférences : 7 mètres sur 16 mètres; une vaste salle à douze fenêtres pour les travaux pratiques des étudiants et, à côté de celle-ci, séparée d'elle par un petit corridor qui communique avec le premier étage au moyen d'un petit ascenseur, la bibliothèque de l'Institut et un cabinet dans lequel sont installés les appareils très sensibles.

Dans cette aile il y a encore deux pièces pour les petits animaux en observation.

L'aile gauche est occupée par quatre pièces de laboratoire qui sont spécialement destinées aux manipulations de germes dangereux. Les laboratoires avec la partie correspondante du corridor peuvent être isolés complètement du reste de l'Institut et fermés par une double porte, aussi bien sur la cage latérale de l'escalier que sur le reste du corridor. On ne peut y pénétrer que par deux pièces dont les fenêtres donnent au sud. Une de celles-ci est utilisée comme vestiaire lorsque l'on a à travailler avec des germes dangereux, pour prendre le costume de laboratoire. Dans la seconde pièce on laisse, en quittant le laboratoire, le costume de travail qui est ensuite stérilisé sur place; on se lave sous une douche et, dans le cabinet voisin, on retrouve ses vêtements.

Je crois que ces précautions sont suffisantes pour éviter le transport des germes dangereux en dehors du laboratoire.

Au second étage se trouvent aussi la centrale automatique des téléphones locaux, le magasin pour les ustensiles bactériologiques et une vaste pièce dans le grenier pour l'élevage des

petits animaux de laboratoire. L'habitude de placer les animaux au sous-sol doit être abandonnée, à cause du manque d'air et de lumière.

Pour avoir le maximum de lumière dans les laboratoires où l'on fait du microscope, les fenêtres ont 1 m. 60 de largeur et 2 m. 70 de hauteur, et les fenêtres à doubles meneaux 2 m. 10 de largeur. Leurs appuis sont à 70 centimètres au-dessus des planchers. Ceux-ci sont construits en béton et couverts de linoléum; ceux des laboratoires où on manipule les germes dangereux, les pièces pour les animaux en observation, celles occupées par la laverie, par les appareils bactériologiques, le sous-sol, la salle d'autopsies et la salle d'opérations, ainsi que les corridors, sont en carreaux de céramique. Les angles où se coupent les murs et les planchers sont couverts de carreaux de céramique en forme de gouttières pour éviter que les bases des murs ne soient salies pendant le nettoyage du sol. Les parois de la cage de l'escalier central sont revêtues, jusqu'à 1 m. 50 de hauteur, de grandes plaques de marbre blanc, et celles de la cage latérale de l'escalier ainsi que de tous les corridors sont recouvertes, jusqu'au niveau du sol, d'une seule couche de carreaux.

Les parois des pièces où sont manipulés les germes dangereux sont, jusqu'à deux mètres de hauteur, garnies de carreaux blancs; il en est de même des parois des salles réservées aux petits animaux en observation, aux appareils bactériologiques, au nettoyage des ustensiles et aux lavabos.

Les murs et les plafonds des salles consacrées aux germes dangereux, aux autopsies et aux opérations, sont peints à l'émail, donc lavables. Toutes les autres pièces de l'Institut sont peintes en couleurs claires à la colle.

Pour les travaux microscopiques on a choisi, de préférence à la lave, des plaques de verre épaisses de 2 centimètres ayant les deux surfaces et les quatre côtés polis; leurs bords et leurs coins arrondis reposent sur des supports en fer émaillé, avec deux petits tiroirs en zinc laminé.

Outre ces tables, qui se trouvent devant la fenêtre de chaque laboratoire, il y a, au milieu de toutes les pièces, une table en bois dont la surface est recouverte de linoléum. Elles ont 1 mètre de hauteur, pour qu'on puisse travailler commodément

en restant debout, tandis que les tables pour les travaux microscopiques ne sont élevées que de 80 centimètres.

Tous les meubles des laboratoires, fenêtres et portes, sont vernis en blanc.

Il y a, dans presque chaque pièce, un lavabo à eau chaude et froide et, en outre, un évier et un robinet supplémentaire pour trompe à eau.

Les lavabos de quelques pièces, surtout de celles où sont faites des autopsies ou des opérations, sont d'une construction telle qu'on puisse les remplir par commande du coude et les vider par commande du genou.

Il y a aussi, dans les laboratoires, de petites tables en verre 70 × 70 centimètres × 100 centimètres de hauteur, pour y verser l'agar ou gélatine dans les boîtes de Pétri et ensuite y ensemençer les cultures microbiennes.

Comme il y a des animaux au premier et au second, un petit élévateur à main fonctionne, du sous-sol au second, pour transporter par cette voie le fourrage et éviter de salir l'escalier. Il y a aussi un élévateur semblable entre la salle d'autopsies au rez-de-chaussée et une des pièces pour les animaux en observation au premier étage, pour ne pas être forcé de porter les matériaux de recherches par l'escalier.

Comme les grandes centrifuges sont placées au sous-sol, il y a un petit élévateur à main qui assure la communication entre les corridors du rez-de-chaussée, du premier et du second. En cas de nécessité on peut téléphoner au mécanicien de l'Institut; on fait descendre le liquide par l'élévateur, on le fait centrifuger en bas et ensuite le centrifugat retourné par la même voie, ce qui économise beaucoup de temps.

Dans la salle d'opérations qui ne sert que pour les recherches expérimentales, il y a toute une installation pour stériliser au moyen de la vapeur les instruments et les pansements, ainsi que l'eau ordinaire et l'eau physiologique. Les appareils sont alimentés par la vapeur de l'installation centrale.

Dans la salle d'autopsie, ainsi que dans les pièces pour petits animaux en observation, il y a de petits stérilisateurs chauffés au gaz pour y stériliser les instruments.

Les pièces pour les petits animaux en observation au premier et au second, ainsi que celle qui leur est réservée dans la

section des germes dangereux, possèdent un stérilisateur à vapeur centrale pour y stériliser les cages des animaux et un four pour y brûler les cadavres au moyen du gaz.

Les parois des deux pièces du rez-de-chaussée destinées à la microphotographie, ainsi que les portes, les fenêtres et les meubles, sont peints en noir. Celles de la pièce où se fait le développement des plaques photographiques sont revêtues de carreaux noirs de 1 m. 50 de hauteur.

Le grand appareil microphotographique de Zeiss est posé, non sur le plancher, mais sur un pilier de béton enfoncé profondément dans le sol, qui arrête les ébranlements provenant de la circulation de la rue.

Les trois pavillons cliniques pour les animaux domestiques de moyenne et de grande taille, tels que les chevaux, le bétail, les moutons, les porcs, les chiens, etc., représentent une partie très importante de l'Institut. Ces pavillons ont été construits en 1919, après la résurrection de la Pologne, par le Gouvernement polonais, les difficultés soulevées par le Ministère de la Guerre à Vienne relativement à l'élargissement du terrain de l'Institut ayant disparu.

Chaque pavillon renferme deux pièces : deux petites écuries à entrée séparée. Chacune d'elles est précédée d'une petite salle qui sert à la préparation du fourrage et de la nourriture des animaux. En outre il y a, dans chacun des pavillons, une petite chambre pour le garçon qui les soigne. Le sol des écuries est revêtu d'épais carreaux rayés de céramique très dure et les parois, jusqu'à 2 mètres de hauteur, sont en béton poli. Chaque écurie est divisée, par des cloisons en fer-béton, en trois petits compartiments pour animaux tels que moutons, cochons, etc., ou même pour les animaux de plus grande taille.

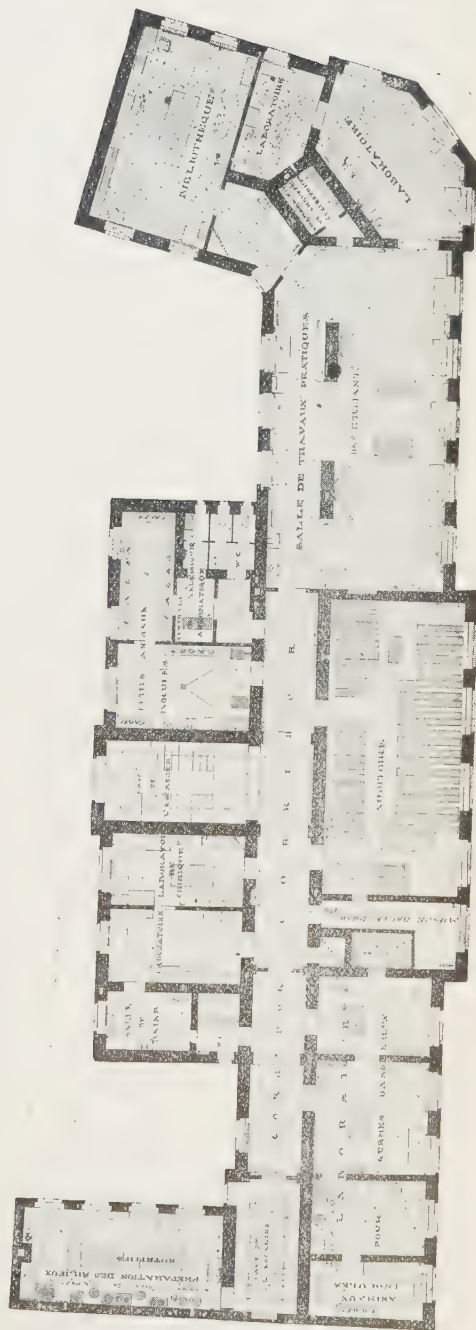
Les pavillons cliniques possèdent le chauffage central à vapeur, car pendant les grandes gelées d'hiver les petits animaux, comme les chiens, les cochons et surtout les jeunes animaux, comme les veaux et les porcelets, ne sauraient produire assez de chaleur et pourraient mourir de froid.

Les cliniques possèdent l'éclairage électrique et, dans chaque antichambre des écuries, il y a un lavabo, un robinet supplémentaire à l'eau et un robinet à gaz pour stériliser les instruments, etc.





PREMIER ÉTAGE



SECOND ÉTAGE

Les égouts des pavillons cliniques aboutissent à un réservoir commun où leur contenu est stérilisé et va ensuite aux égouts de la ville.

A côté de l'un des pavillons il y a un petit garage pour automobiles et, près d'un autre, une morgue, une remise pour la voiture destinée au transport des cadavres et une réserve de fourrage.

Les cadavres sont réduits en cendres dans un four chauffé au charbon qui se trouve à côté de la salle d'autopsies et dans les fours à gaz des pièces réservées aux animaux du premier et du second étage.

Les pavillons sont suffisamment éloignés de l'Institut, et néanmoins d'accès facile. Chaque pavillon s'ouvre dans une petite cour bordée d'une palissade en fer, où les animaux peuvent se promener et où se trouve une fosse en béton couverte d'un treillis en fer où l'on amasse le fumier.

Les pavillons cliniques sont ainsi séparés de la grande cour qui se trouve entre le bâtiment de l'Institut et les pavillons, et chaque pavillon est isolé du pavillon voisin.

A côté de l'Institut, mais tout à fait séparé de lui, s'élèvent deux maisons à trois étages pour le personnel scientifique attaché à l'Institut, « la maison des assistants » et celle du service. Les deux maisons ont été bâties par le gouvernement polonais pour remédier à la crise des logements et trouver ainsi le personnel nécessaire.

Dans la maison du personnel de service, chaque famille dispose d'une cuisine, de deux pièces et d'une petite anti-chambre servant aussi de garde-manger.

Comme nous l'avons déjà dit, seuls le concierge et le secrétaire sont logés dans le bâtiment central de l'Institut.

La pratique a déjà démontré que l'Institut avait été bien conçu pour les recherches scientifiques et pour la tâche d'enseignement qu'il a à remplir.

Une grande salle de cours, une vaste salle pour les travaux pratiques de bactériologie des étudiants, de nombreux laboratoires dans lesquels travaillent aussi les étudiants plus avancés, des écuries dans lesquelles peuvent être observés les animaux infectés expérimentalement, une vaste salle d'autopsies, donnent largement toutes les possibilités d'enseignement, aussi

bien de la bactériologie et de la parasitologie (Faculté de Médecine) que des maladies infectieuses des animaux (Faculté agricole).

Mais l'Institut possède aussi toutes les installations nécessaires aux recherches sur les maladies infectieuses, soit de l'homme, soit des animaux : laboratoires bien outillés, grandes étuves, frigorifique, appareils divers et machines, écuries, salle d'autopsies, salle d'opérations, etc.

La Pologne n'existant comme État indépendant que depuis peu d'années il est tout naturel qu'elle se trouve dans des conditions matérielles assez difficiles. Partagée qu'elle était jusqu'à sa résurrection en trois tronçons qui vivaient dans des conditions économiques tout à fait différentes, dévastée par la guerre, elle est obligée d'édifier maintenant la charpente de son organisation nationale à partir de la base; aussi ne peut-elle dépenser pour la science autant qu'elle le voudrait.

Malgré les économies qui ont été réalisées dans sa construction, je pense que l'Institut de Cracovie est apte à remplir la mission de recherche et d'enseignement qui lui est dévolue.

*Le Gérant : G. MASSON.*











INSTITUT VÉTÉRINAIRE ET  
À CRACOVIE (UNIVERSITÉ)


















REZ - DE - C



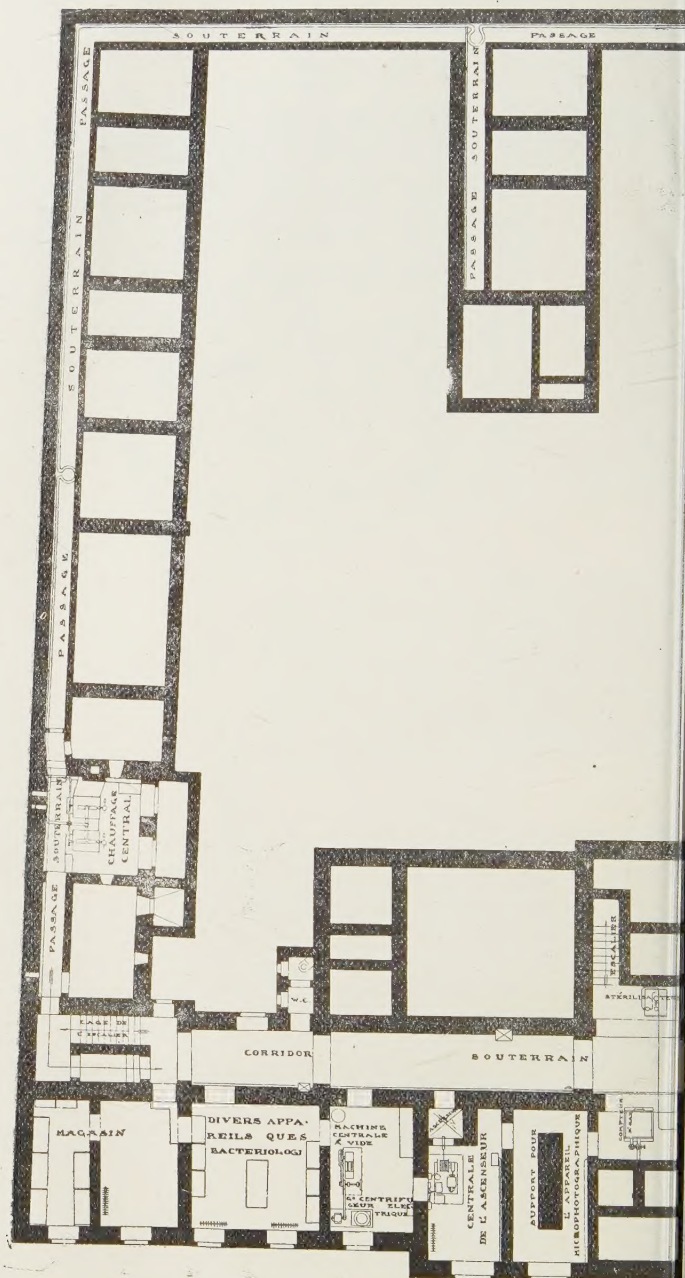
CINE EXPÉRIMENTALE  
LON}



-  Lavabo
-  Évier
-  Petit évier
-  Appareil pour liquide désinfectant
-  Digestorium
-  Ftuve
-  Fgout
-  Table de Laboratoire en bois
-  Lampe à microscope
-  Table de microscopie en verre
-  Armoire
-  Porte-manteau
-  Ascenseur à main
-  Téléphone automatique intérieur
-  Radiateur

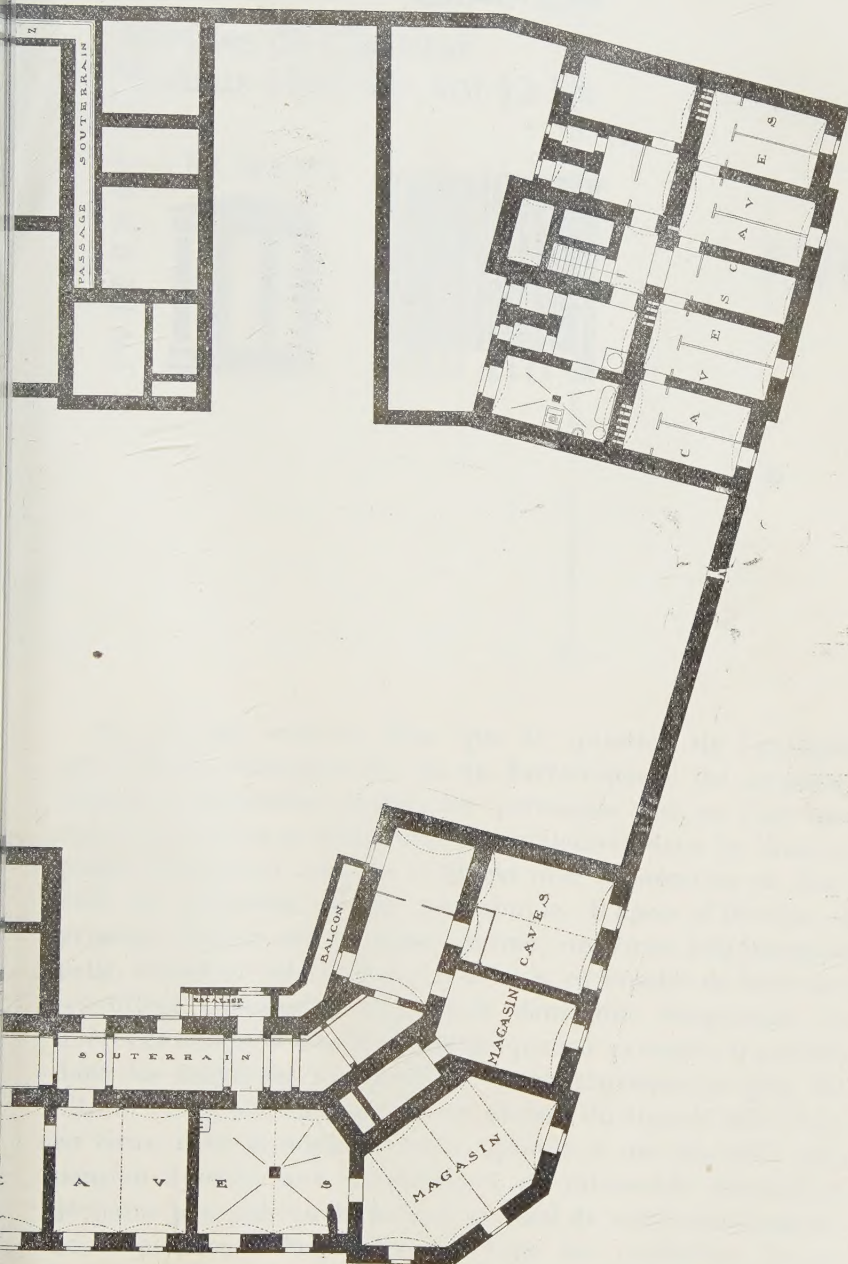








TOME XLII. PL. VII.  
Mém. Julien Nowak.



THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY



500

UNIVERSITY OF CHICAGO